

L'antimoine

en

thérapeutique vétérinaire

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 18 Avril 1940

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Marc GUYAZ

Né le 29 Juin 1914, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1940

**L'ANTIMOINE
EN THÉRAPEUTIQUE VÉTÉRINAIRE**

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année Scolaire 1939-1940 — No 6

L'antimoine

en

thérapeutique vétérinaire

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 18 Avril 1940

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Marc GUYAZ

Né le 29 Juin 1914, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1940

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales.....	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PATEL.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses.....	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	COURMONT.
Chimie biologique et médicale.....	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie.....	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne.....	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique.....	HERMANN.
Anatomie pathologique.....	CORDIER.
Chirurgie opératoire.....	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	J.-F. MARTIN.
Médecine légale.....	SANTY.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie.....	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	ROCHAIX.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon).
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	CLAVEL	FROMENT (R.).
CHAMBON	PIGEAUD	LEVRAT	MARTIN (P.-E.).
REVOL	CROIZAT	BANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	DELORE	MALET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. MOREL, *président* ; TAPERNOUX, *assesseur*,
JUNG.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Puissent-ils trouver dans ce modeste travail que je leur dédie, le témoignage d'une reconnaissance qui ne sera jamais assez grande pour récompenser les sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi.

A MON COUSIN GABRIEL

Docteur-Vétérinaire en Suisse,
dont la ligne de conduite dans la
vie quotidienne restera pour moi
un exemple de droiture, de grand
cœur et un modèle de conscience
professionnelle.

A MON COUSIN MAURICE

Docteur-Vétérinaire en Suisse,
qu'il trouve ici l'expression de mes
vœux affectueux pour sa réussite
dans l'exercice de notre belle pro-
fession.

A LA MEMOIRE DE MONSIEUR GUERRAZ

Qui fut pour moi un grand-père.

A MON TRES CHER AMI R. POST

Docteur en Médecine, Lyon.
Faible témoignage de ma pro-
fonde affection.

A TOUS LES MIENS

A TOUS CEUX QUI M'HONORENT
DE LEUR AMITIE

A MES JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL
de la Faculté de Médecine de Lyon

Nous le remercions du grand hon-
neur qu'il nous fit en acceptant la
présidence de notre jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JUNG
Professeur de Physiologie
Directeur de l'Ecole Vétérinaire de Lyon
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous le prions de trouver ici l'ex-
pression de notre vive reconnais-
sance pour son précieux enseigne-
ment, et pour la bienveillance qu'il
nous a toujours témoignée au cours
des quatre années passées à l'Ecole.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TAPERNOUX
Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Lyon

En témoignage de notre recon-
naissance pour la bienveillance
dont il a toujours fait preuve à no-
tre égard. Sincères remerciements.

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE LYON

A MES CHEFS VETERINAIRES AUX ARMEES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

L'ANTIMOINE EN THÉRAPEUTIQUE VÉTÉRINAIRE

AVANT-PROPOS

Une tradition nous invite, le jour où nous soutenons une thèse, à regarder en arrière pour reconnaître ceux qui guidèrent nos études et éveillèrent en nous l'esprit du devoir professionnel. Ceux qui nous ont cédé un peu de leur expérience, de leur labeur et se sont exposés à voir cette parcelle de leur bien déformée, défigurée par des tentatives inhabiles, ont droit aujourd'hui à toute notre respectueuse vénération. Que de reconnaissance leur devons-nous pour tout ce que représente de bienveillance, de patience, de déception, aussi, le legs parfois incompris et amoindri d'une idée chère entre toutes. C'est à tous ceux qui facilitèrent notre tâche, qui l'orientèrent, la créèrent même, que nous voudrions exprimer ces sentiments de gratitude que l'heureuse tradition insère en première page, avant le travail scientifique, nous induisant ainsi à penser qu'une thèse représente davantage un faisceau d'abstractions affectives, qu'un froid recueil d'affirmations concrètes.

MM. les Professeurs Morel, Professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie de Lyon, et Tapernoux, Professeur agrégé à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

dans les Laboratoires desquels ont été commencés ces travaux, nous donnent, une fois de plus, une marque nouvelle du si bienveillant intérêt qu'ils portent à leurs élèves. Nous les remercions et les prions d'accepter l'assurance de notre très vive gratitude.

Dans le choix d'un sujet de thèse, entrent de nombreux facteurs qui font pencher la balance suivant les préférences personnelles. Le champ ouvert par le haut enseignement de nos Ecoles Nationales Vétérinaires est vaste et, sans cesser de demeurer en étroite liaison, ses diverses ramifications se prêtent à des recherches aussi variées que remplies d'intérêt. En effet, parvenu au terme de nos études, un problème délicat se pose à nous : Le choix d'un sujet de thèse. Qu'il nous soit donc permis ici d'exprimer notre embarras et d'exposer les raisons des difficultés devant lesquelles nous nous trouvons. Le choix du sujet une fois arrêté, nous ne pouvons, écolier d'hier encore, avoir la prétention de produire un travail de quelque valeur scientifique — comme on pourrait peut-être concevoir une Thèse de Doctorat rivalisant avec un ouvrage, fruit mûri par l'expérience. D'ailleurs, cette dernière considération mise à part, il est illusoire de songer à faire œuvre originale et vraiment digne d'intérêt, car « depuis 7.000 ans qu'il y a des hommes et qu'ils pensent, tout est dit et l'on vient trop tard ! »

INTRODUCTION

Vieille comme le monde, antique comme
les races, la douleur frissonne à travers
la chaîne zoologique.

Docteur DARTIGUES.

Avant de présenter ce travail, il me paraît nécessaire de faire tout de suite justice d'une critique qui pourrait m'être faite. De bons esprits ou, du moins, des esprits de bonne foi, se sont sans doute demandés si les innombrables médicaments, qui ont été mis à notre disposition au cours de ces dernières années, méritent bien de faire l'objet d'une thèse par exemple. C'est que, dans notre profession, comme chez nos confrères médicaux, on observe deux mentalités. A côté de quelques confrères, le plus souvent des jeunes comme nous, qui sont littéralement attirés, éblouis par toutes les nouveautés, comme si la valeur d'une médication était conditionnée par sa récente apparition, il en est d'autres, généralement nos aînés, qui ont connu les vicissitudes des drogues, réputées merveilleuses l'espace de quelques saisons, puis disparues définitivement dans l'oubli général. Ceux-ci tendent à penser qu'il n'est rien de nouveau sous le soleil. Ces praticiens avertis par l'expérience savent qu'il n'existe pas de meilleur purgatif que le sulfate de soude, que les vertus dormitives de l'opium n'ont

jamais été contestées, que Solleysel disait déjà que le soufre est l'ami du poumon et ils vont, brochant inlassablement sur le vieux thème de Frank : « Quand j'étais jeune, j'avais cent remèdes pour une maladie; maintenant que je suis vieux, je n'ai plus qu'un remède pour cent maladies ». Il faut pourtant être juste pour notre époque.

On peut avoir le sens profond de la tradition et avoir aussi celui de l'évolution. A la vérité, la thérapeutique a connu, depuis le début du xix^e siècle une rénovation profonde. Les progrès de la physio-pathologie ont amené le clinicien à orienter la lutte non contre les symptômes seulement, mais contre les troubles fonctionnels même des organes. La pathogénie, microbienne et parasitaire, a permis de rechercher la cure spécifique des affections engendrées par ces différents germes et l'a réalisée pour quelques-unes. Enfin la pharmaco-dynamie, synthétique parfois, nous a dotés d'une foule de produits dont quelques-uns sont inédits, tels que les organo-stibiés par exemple, mais dont la plupart sont des variations souvent heureuses sur des motifs anciens.

Dans le flot incessant des médicaments nouveaux, que les travaux scientifiques et une savante publicité nous apportent chaque jour, on a le droit d'être réservé. Il y a là, comme en toutes choses humaines, une question de choix, de mesure, d'harmonie même. Et nous ne saurions mieux faire que de vous citer ici cette pensée de Pascal : « Si on ajoute foi à tant d'imposteurs qui disent qu'ils ont des remèdes, la véritable cause, c'est qu'il y en a de vrais ».

La pharmacopée actuelle (et, en particulier, celle de l'antimoine) me paraît ressembler à ces bourgades nouvelles qui, depuis « l'avant-dernière » guerre, ont surgi autour des grandes cités. On y trouve de tout : beaucoup de maisonnettes sordides, des taudis misérables qui ne résisteront pas à l'attaque de plusieurs saisons, et, de loin en loin, quelques villas confortables et solides. Mais, n'en doutons pas, un jour naîtra où architectes et urbanistes viendront, dans ce désordre inextricable de mesures, tracer des avenues larges et claires. On édifiera des maisons où la pierre, le ciment, le fer défieront les intempéries durant des générations. Cette prophétie semble déjà, d'ailleurs, avoir reçu un commencement de réalisation en ce qui concerne l'antimoine et surtout sa dissimulation thérapeutique dans des composés organiques, complexes. Les belles villas de la première heure seront conservées. Une ville sera construite.

Nous allons nous promener dans ce lotissement, un peu au hasard, car la voirie en est encore bien rudimentaire ; et si la promenade vous paraît fastidieuse, ou parfois un peu rapide et superficielle, je vous demande de ne pas trop en vouloir à votre guide — dont la tâche a été alourdie par les traductions personnelles de littératures étrangères d'une part, par la presque totale impossibilité économique d'expérimentation sur le bétail, bovin en particulier, auquel se destine cette médication à l'antimoine, d'autre part, et enfin dont les instants, pour la rédaction de ce travail, ont été comptés par les obligations militaires, en face de proches voisins pour lesquels la force prime le droit des peuples à disposer d'eux-mêmes.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'antimoine est connu depuis la plus haute antiquité sous le nom « Stibine ». Les anciens, pense-t-on encore aujourd'hui, n'ont pas connu l'antimoine pur. Ils connaissaient son sulfure que les Grecs dénommaient « Stimmi » et les Romains « Stibium ». Tous l'ont utilisé comme médicament surtout et assez peu comme métal. L'usage devait en être assez répandu car la Bible y fait allusion (Ezekiel, *The Vulgate Edition of Bible*, 23-40) — (Jeremiath, *The Vulgate Edition of Bible*, 4-30). Les Romains, pourtant, auraient extrait le métal de la stibine et ne lui avaient trouvé aucun intérêt (Discoride, *Matière médicale*, liv. V, chap. XCIX). Mais les Chaldéens, les Chinois, Coréens, Japonais ont utilisé l'antimoine métallique bien avant notre ère. Oppect fait dater à l'an 4000 un vase, moulé par les premiers cités, et dont un fragment fut trouvé dans les fouilles de Cello, lieu demeuré inhabité depuis le temps des Parthes. Selon Berthelot, ce vase était constitué par de l'antimoine sensiblement pur, ne renfermant à dose notable, ni cuivre, ni plomb, ni bismuth, ni zinc mais seulement des traces de fer. Des objets anciens venant de Chine, de Corée, du Japon

ont été analysés par Chikashighe (*J. Soc. Chem.*, 117-917) et contenaient des proportions appréciables d'antimoine. A la vérité, on ne peut déterminer s'il s'agissait là d'incorporations, d'alliages voulus ou bien de présence de l'antimoine, comme impureté supportée parce que inévitable. Plus tard, le métal fut familier aux alchimistes. Pourtant, il faut attendre le début du ^{xv}^e siècle, date à laquelle on fait remonter la véritable découverte de l'antimoine, comme entité chimique. C'est en effet à cette époque que pour la première fois fut mentionnée par Basile Valentin la manière de l'extraire de ses minerais, dans un ouvrage publié sous le titre de « *Currus triumphalis antimonii* ». De même, Berthelot (*Ann. Ch. Ph.*, 6-30-286) signale qu'un traité arabe du temps des croisades même, indique son intervention dans la préparation de l'or.

Une étymologie simpliste attribuait au nom « antimoine », pour origine, les essais thérapeutiques malheureux que les moines qui l'étudiaient, auraient tentés sur eux-mêmes. En fait, Schelenz (*Angew. Chem.*, 22-1311) réfute cette légende et montre que l'origine du mot antimoine est le nom arabe « athmand » importé en Europe par Constantinus-Africanus. Il serait devenu Athmodium puis Athimodium et enfin antimonium. Selon d'autres auteurs, l'origine viendrait du grec : anti = à l'opposé de, et monos = seul. Autrement dit, l'antimoine porterait dans son nom son caractère d'être difficilement obtenu pur.

D'autre part, la facilité avec laquelle il s'allie à l'or lui faisait attribuer des qualités nobles d'où le nom qu'on lui donne parfois de « régule », c'est-à-dire « petit roi ».

Tombé dans l'oubli pendant presque deux siècles, l'antimoine réapparaît sur la scène pharmacodynamique à la fin du xvii^e et au cours du xviii^e siècle. C'est alors que, adorant ce qu'ils avaient renié pendant si longtemps, les chimistes et les apothicaires placent l'antimoine au premier rang des médicaments, lui accordant même la place d'honneur. Il faisait, disent-ils, engraisser ; c'est le purgatif idéal. A cette époque furent confectionnées les « pilules perpétuelles » ainsi nommées car elles possédaient des « propriétés purgatives douces » sans être elles-mêmes altérées par les sucs digestifs au cours de leur tribulation dans l'organisme, en sorte que leur utilisation pouvait être renouvelée indéfiniment. Paracelse trouve la teinture d'antimoine et l'utilise pour « restaurer et renouveler les malades ». De là dérive la forte exploitation des charlatans et empiriques, faisant leur idole de l'antimoine. Patin part en guerre contre eux, sans pourtant condamner l'émétique. Comme réponse, Jacques Perreau ayant publié « Le rabat-joie de l'antimoine », Renaudot, alors Professeur à Montpellier, donne le jour à un ouvrage intitulé « L'antimoine triomphant ». C'est ainsi que l'antimoine servit de prétexte aux querelles et chicanes personnelles, plutôt que de sujet d'études et d'expériences. Entretenu, du fait qu'on parlait de lui, ce médicament est fort en vogue à la fin du xvii^e siècle et on l'utilise comme controstimulant, expectorant, diaphorétique, émétisant. De plus, la connaissance, récente à cette date, de l'arsenic et de sa valeur thérapeutique qu'on commence déjà à soupçonner, et aussi la découverte des

analogies et de la parenté qui existent entre ces deux médicaments, ont largement profité à l'antimoine. On l'alliait aussi à l'étain et on en faisait des gobelets dans lesquels on laissait séjourner du vin qui acquérait ainsi des propriétés émétiques et purgatives.

Baron, Docteur en médecine, membre de l'Académie des Sciences, a donné une longue notice sur le kermès minéral ou « Poudre des Chartreux » dans l'édition du Cours de Chimie de Lémery, publiée en 1754. Il montre d'abord que ce produit est différent : 1° du kermès décrit par Lémery dans son traité. Il trouve donc injuste la demande de priorité en faveur de son père, faite par Lémery fils en 1720, en déposant un mémoire sur ce sujet à l'Académie. 2° De la poudre dont Glauber a donné la description dans son « *Miraculum Mundi* ». 3° Enfin de la « Médecine universelle » de feu M. l'Abbé de Commiers, dont on peut lire la préparation dans les « *Secrets* » de l'Abbé Rousseau (1708, p. 107).

La formule aurait été donnée d'abord à de Chastenay, lieutenant du roi à Landau, par un apothicaire allemand « qui avait été disciple de Glauber », mais nous ignorons si ce confrère est l'inventeur de la préparation ou s'il a simplement divulgué un secret de son Maître.

Quoi qu'il en soit, c'est de Chastenay qui a donné la formule à de la Ligerie, chirurgien de la défunte dauphine et de Louvois. Ce dernier avait fait part au frère Simon, apothicaire des Chartreux, des grandes vertus et de la composition de son remède. Celui-ci, ayant eu l'occasion d'en faire l'épreuve sur un religieux

de sa Confrérie, qui était attaqué d'une « fluxion de poitrine » des plus violentes et dont les médecins regardaient l'état comme désespéré, ne tarda pas à s'annoncer comme le possesseur du nouveau remède et à en ouvrir boutique, de sorte que le public ayant pris confiance à cette poudre rouge lui imposa le nom des religieux par qui elle était parvenue à sa connaissance et desquels il était obligé de l'acheter pour son usage; c'est pourquoi elle fut appelée « poudre des Chartreux ».

Le succès obtenu par cette spécialité est si grand que La Ligerie est pressenti pour l'achat de sa formule. Il fait une préparation de son « alkermès » ou « aurifique minéral » (il l'appelait exactement aurifique minéral à la manière de Glauber, étant bien persuadé que Glauber avait donné, au moins dans ses grandes lignes, la technique qu'il employait) en présence de Dodart, premier médecin du roi et de deux apothicaires du roi, Boulduc (apothicaire du roi en 1712 en remplacement de Philbert Baudoin) et de La Serre (nommé apothicaire du roi en 1714). Nous publions ci-dessous deux documents qui nous font connaître cette fabrication solennelle de la poudre des Chartreux.

« Ayant représenté à S. A. R. Monseigneur le duc d'Orléans, régent, à la sollicitation des médecins les plus accréditez, l'utilité que le public et les hopitaux pourront tirer de la poudre dite vulgairement poudre des Chartreux et que ces RR.PP. tiennent du sieur La Ligerie, comme ils en conviennent ; laquelle est proprement un soufre doré d'antimoine, l'alker-

mès ou aurifique minéral : Pour rendre le remède public par ordre du Roy, le sieur de La Ligerie l'a préparé en notre présence et celles des sieurs Boul-duc et La Serre, apothicaires du Roy, tel qu'on le donne au public. — En foy de quoi, Nous, conseiller d'Etat ordinaire, et premier médecin de Sa Majesté, avons délivré le présent certificat ce seizième jour de septembre mil sept cent vingt. »

Signé : « Dodart ».

« Je soussigné, premier apothicaire du corps du Roy, démonstrateur en chymie au Jardin royal des Plantes et de l'Académie royale des Sciences, certifie avoir fait et exécuté le remède ci-dessus appelé aurifique minéral, avec le sieur de La Ligerie, qui l'a donné au Roy, de la façon et selon le procédé ci-dessus marqué. En foy de quoi, j'ai signé le présent certificat. A Paris, le seizième jour de septembre mil sept cent vingt. »

Signé « Boulduc ».

Les essais furent satisfaisants et, par le brevet du 8 avril 1720, le roi accorde 1.200 livres de pension à de La Ligerie, en échange de sa formule qui est rendue publique. Voici le texte de ce brevet (*Arch. Nationales*, O² 64,1720, folio 96).

« Aujourd'hui 8 avril 1720, le Roy estant à Paris toujours attentif à ce qui contribue au bien public et bien informé des talens de Martin Plumantjé, S^r de La Ligerie, chirurgien de feu M^{me} la Dauphine, et de l'utilité des remèdes dont il a le secret, Sa Majesté luy

a accordé et fait don de la somme de 1.200 livres de gratification annuelle veut et ordonne qu'il en soit payé suivant les Etats et Ordonnances qui en seront expédiées par les gardes de son Trésor royal présents et à venir, sa vie durant, et après son décès, Marie, Marthe, Ballard, sa femme si elle survit, aussi sa vie durant... Sa Majesté... m'ayant commandé... »

Nous donnerons pour terminer, à titre de curiosité dans l'art de formuler, la recette, plutôt que la formule, qui régissait la préparation, publiée après l'achat par ordre du roi. Elle est extraite du « Cours de Chymie » de Lémery (édition 1756, page 319).

« Prenez une livre de bon antimoine crud (sulfure d'antimoine) que vous concasserez grossièrement ; mettez la avec quatre onces de liqueur de nitre fixé dans une cafetière de terre vernissée ; versez pas dessus une pinte d'eau de pluie, et faites bouillir le tout pendant deux heures ; filtrez ensuite la liqueur toute bouillante ; reversez sur l'antimoine qui est resté dans la cafetière une nouvelle pinte d'eau de pluie et trois onces de liqueur de nitre fixé (carbonate de potasse en solution très concentrée) ; faites bouillir de nouveau pendant deux heures et filtrez comme la première fois ; ajoutez après cela deux onces de liqueur de nitre fixé et une pinte d'eau de pluie, à ce qui reste dans la cafetière — faites bouillir pour la troisième fois et dernière fois pendant deux autres heures ; après quoi, filtrez la liqueur et la mêlez avec les précédentes ; laissez le tout en repos, pour donner lieu à la précipitation qui se fera d'une poudre rouge : La précipitation finie, décantez la liqueur qui

surname le précipité ; faites passer ensuite, à différentes reprises, de l'eau chaude, sur ce précipité, jusqu'à ce qu'il soit devenu insipide ; laissez le bien égoutter sur le filtre ; faites le sécher et, lorsqu'il sera bien sec, brulez dessus de l'eau de vie une ou deux fois, faites le sécher de nouveau. »

Recommandée dans le traitement des fièvres, des vertiges, des fluxions de poitrine, de la petite vérole, la poudre des Chartreux a eu la grande vogue au XVIII^e siècle.

« Ce remède, dit un médecin contemporain, est un des plus grands qui ait encore paru. D'autant plus qu'il tient de l'universel par ses parties alcalines, sulfureuses, balsamiques, et par sa vertu anodyne, qui, s'insinuant par les digestions et la circulation du sang dans toute l'habitude du corps, en corrige tous les vices et impuretez. »

Une autre médication, comme la première, de composition assez peu banale mérite aussi l'honneur d'être relatée car elle aussi fut mise en vedette par des aristocrates du XVIII^e siècle, dont les noms restent accrochés à l'histoire de cette potion. Il s'agit de la « tisane de Fels ».

Fels, médecin du XVIII^e siècle, soigna, le 31 juillet 1759, un sujet atteint de syphilis, le Duc Harnoncourt de Morsan, enfermé au donjon de Vincennes. Il lui fait prendre de « cet apozème qui guérit en vingt-quatre jours, radicalement, les maladies les plus invétérées » et ce médicament, essayé par le médecin du Roi et « aultres chefs de l'art », avait excité leur admiration. Mais l'inventeur, le Docteur Fels, meurt

en 1762 et alors un arrêt du Conseil d'Etat, « permet à la dame veuve du Docteur Fels, devenu de Fels, premier médecin et bourgmestre de la ville de Selesladt, de composer et d'administrer ou faire administrer, tant à Paris qu'en Provinces, le spécifique anti-vénérien dont feu son mari a fait la découverte. Mais la veuve devra s'adjoindre Caumont père, médecin des Cent-Suisses, qui avait exactement observé la méthode et les effets de ce remède ». Le médecin du Roi, du nom de Sénac, ordonne que l'administration de ce médicament sera faite sous l'autorité et l'inspection du dit Caumont. Petit, médecin du Duc d'Orléans, confirme les bons résultats de ce médicament en l'éprouvant sur une femme, également syphilitique.

Si la « Tisane de De Fels » mérite d'être citée, au passage, c'est à cause de sa composition extravagante et peu banale comme en témoigne la formule donnée par Boisne, à la séance de la Société Royale du 15 octobre 1780, formule d'ailleurs différente de celle de Fels, qui n'a pu être retrouvée, et de celle qu'en donne également Baumé. La voici : salsepareille coupée : 2 onces — squine : 1 once — antimoine : 4 onces — colle de poisson, écorces de buis, lierre de muraille : à parties égales : 1 $\frac{1}{2}$ once — sublimé corrosif : 3 grains — faire boire une pinte par jour en trois ou quatre fois.

Puis survint à nouveau pour l'antimoine une longue période d'éclipse qui couvre un siècle encore et pendant laquelle on ne parle plus des médications stibiées.

De nos jours, profitant timidement d'un peu de la clarté où brille l'arsenic, en pleine gloire, l'antimoine par analogie avec son parent, plus heureux que lui, commence à être également utilisé sous la forme de composés complexes, organiques, où son pouvoir thérapeutique se trouve singulièrement dissimulé, sans en être pour autant amoindri, alors que, fait avantageux, la toxicité par contre l'est très nettement.

CHAPITRE II

PREPARATIONS — CLASSIFICATION

Désireux d'écourter une étude fastidieuse et, en partie, superflue, puisque la plupart des composés, de chimie minérale surtout, ne sont plus employés en thérapeutique ou même ne l'ont jamais été, nous ne passerons en revue que quelques privilégiés.

L'antimoine nous est fourni par un nombre important de minerais, où le métal, jamais seul, est difficile à isoler. Dans certaines régions du globe terrestre, il existe de très faibles gisements de ce métal, à l'état natif ou à l'état pur.

LES MINERAIS

Le Brésil, la Suède, le Mexique sont les seuls pays à les détenir. Les principaux minerais de l'antimoine sont les suivants, surtout des sulfures :

1° le proto ou trisulfure : Sb^2S^3 ;

2° le pentasulfure : Sb^2S^5 .

Le protosulfure ou « stibine », le plus important, se rencontre dans les terrains anciens, sous la forme de prismes orthorhombiques, le plus souvent mélangés à du sulfure de plomb, de cuivre, de fer, d'arsenic. Il

est cassant et présente un vif éclat métallique. Le kermès minéral ou kermésite est un sulfure d'antimoine amorphe, contenant un peu de sulfures alcalins et un peu d'oxyde d'antimoine.

L'antimoine natif est très rare ; l'antimoine pur se présente, rarement également, sous la forme naturelle de masses réniformes ou testacées, rarement en cristaux. Il entre dans la composition d'un grand nombre de minerais parmi lesquels nous rangerons :

- 1° *des oxydes* : exitèle, senarmontite, valentinites, cervantite, kermasite, stiblite ;
- 2° *des sulfures* : stibine, berthiérîte ;
- 3° *sulfoantimoniures* : de plomb :
boulangérite,
jamesonite ;
- 4° *sulfoantimoniures* : de plomb et bismuth : kobellite ;
- 5° *sulfoantimoniures* : de plomb et cuivre : bournonite ;
- 6° *sulfoantimoniures* : de cuivre :
chalcostibite,
famatinite,
- 7° *sulfoantimoniures* : d'argent :
pyrargirite,
polybasite,
stéphanite,
myargirite ;
- 8° *sulfoantimoniures* : d'argent et de plomb : freieslebenite ;
- 9° *arséniate hydraté* : arsenstibite ;

10° *cuivre gris antimonial* :

panabase,
schwartzite ;

11° *nickel antimonial* :

ullmannite,
breithaupite ;

12° *argent antimonial* : dyscrasite ;

13° *sulfo-antimonite naturel* : argyrythrose.

PRÉPARATION

Pour ce faire, les principaux minerais utilisés en France sont : la stibine dont des gisements sont exploités dans les départements de l'Ariège, de l'Aude, de Vendée, du Rhône et en Algérie, et aussi l'exifèle qu'on rencontre en Algérie et, en France, dans la région de l'Isère. Le Puy-de-Dôme est également à mentionner pour ses gisements de jamesonite.

Cette préparation de l'antimoine pur s'effectue, industriellement en plusieurs opérations :

Tout d'abord, dans le but d'obtenir « l'antimoine cru », on soumet le minerai à la chaleur d'un four à réverbère qui renferme quarante à cinquante vases, en terre, de forme conique et pouvant contenir chacun dix kilogs de minerai. Ces vases, percés de trous, s'emboîtent les uns dans les autres par superposition.

Deuxième opération : C'est le grillage de l'antimoine cru. Dans un four à réverbère, se place pour cela le produit fourni par la première opération, que l'on a broyé plus finement. On donne à la masse une succession de coups de feu en la malaxant, jus-

qu'à ce que sa couleur change et devienne rougeâtre. Le résidu obtenu se compose alors d'oxyde et d'antimoniade d'antimoine mélangés encore à un peu de sulfure.

Troisième opération : Elle consiste dans la réduction du minerai préalablement grillé par la deuxième opération. Elle s'effectue en incorporant au produit grillé du carbone, sous la forme de poudre de charbon, et d'autre part, un peu de fondant alcalin. Puis, replacé dans des vases, ce mélange est porté à haute température. L'opération terminée, les vases sont brisés à la pioche et on en retire le « régule » encore impur, et, en dessous une scorie appelée « crocus ».

La quatrième et dernière opération consiste dans la purification du régule. Le produit est repris dans des vases en terre et soumis à trois fusions successives, tout en projetant dans cette masse fondue du chlorate de potassium, un peu du crocus, déchet de la troisième opération, et du carbonate de soude. L'antimoine obtenu est pratiquement pur et épouse la forme cristalline. L'antimoine ainsi purifié a reçu le nom de stibium répuratum.

CARACTÈRES PHYSIQUES

C'est un métal-métalloïde blanc-bleuâtre, qui présente une texture lamelleuse ou à grains cristallins suivant le mode et la rapidité de refroidissement. Il est cassant et sa cassure doit être grenue quand il est pur.

Dans le commerce, il nous est fourni en gros pains, offrant à leur surface une cristallisation en étoiles ou en feuilles de fougères. De là vient sans doute le nom d'albastrum par contraction de album astrum (étoile blanche) appliqué autrefois à ce métal.

Celui qu'on trouve dans le commerce n'est jamais pur et contient entre autres métaux étrangers de l'arsenic, du fer, du plomb, du cuivre. L'antimoine commun est lamelleux, grenu, blanc-bleuâtre, éclatant, le plus souvent opaque, par suite d'une lente altération d'oxydation superficielle, et cassant. Le frottement lui fait acquérir une odeur sensible. La densité est de 6,70 et 6,86. Le symbole chimique se traduit par Sb et représente un poids atomique de 120. Il fond vers 440°, se volatilise à la température du blanc. Il peut cristalliser en adoptant la cristallisation rhomboédrique. Chauffé à l'air, et fondu, il brûle en donnant naissance à une flamme très vive ainsi qu'à des fumées blanches d'anhydride antimonieux. Le chlore, le brome, l'iode peuvent attaquer l'antimoine. Ses analogies chimiques avec l'arsenic, anciennement constatées, ont été plus récemment complétées par des analogies thérapeutiques.

MÉTHODE DE LABORATOIRE

On peut également obtenir de l'antimoine pur en fondant dans un creuset :

1° un mélange d'antimoine du commerce (16 parties), de sulfure d'antimoine naturel (1 p.) et de carbonate de soude sec (2 p.), laissant refroidir, puis sé-

parant le culot des scories pour le maintien en fusion pendant deux heures, avec son poids de carbonate de soude.

2° Un mélange d'antimoine et de 50 % de grenaille de zinc; celui-ci, en se volatilisant, entraîne avec lui l'arsenic; il reste alors un culot de métal très pur.

On peut l'obtenir pur en fondant de la « poudre d'algaroth » avec du « flux noir » (mélange de carbonate de soude et de charbon).

ESSAI DE L'ANTIMOINE PURIFIÉ

Etre pur. signifie pour notre produit, être exempt d'arsenic. Voici la méthode qui permet d'en reconnaître la présence. Pour cela : dissoudre le métal dans l'eau régale, évaporer à 100°, redissoudre le résidu dans l'acide chlorhydrique dilué et, enfin, porter cette solution dans l'appareil de Marsh. Les taches obtenues par condensation des vapeurs sorties de l'appareil, sur les parois en verre des tubes condenseurs sont dissoutes à chaud par l'acide nitrique, on évapore doucement à siccité, on neutralise ensuite par l'ammoniaque et on évapore de nouveau à sec. En reprenant par l'eau, on obtient une solution dans laquelle l'azotate d'argent ammoniacal ne doit pas donner de précipité. S'il y avait précipité ou coloration rouge brique, on concluerait à la présence de l'arsenic.

COMPOSÉS DE L'ANTIMOINE

Ils appartiennent à deux familles chimiques bien différentes. En effet, les composés minéraux, assez

peu employés, à part un ou deux, sont, de loin, surpassés par les composés organiques.

I. — COMPOSÉS APPARTENANT A LA CHIMIE MINÉRALE.

1° *Oxydes.*

On en connaît trois: le *protoxyde*, de formule Sb^2O^3 , encore appelé anhydride antimonieux ; l'*oxyde ortho-antimonique*, de formule Sb^2O^4 , ou peroxyde ; l'*anhydride antimonique*, de formule Sb^2O^5 .

Enfin, beaucoup moins certainement rencontré, certains chimistes admettent l'existence d'un sous-oxyde, SbO^2 qui se formerait à la surface du métal exposé à l'air humide.

Le protoxyde d'antimoine se trouve à l'état naturel, en prismes orthorhombiques ou en octaèdres réguliers. Dans le premier cas c'est la valentinite, dans le deuxième, le minéral est la sénarmontite. Il se produit dans la combustion du métal à l'air. Porté au rouge, ce protoxyde, au contact de l'air donne naissance à l'antimoniade d'antimoine ou peroxyde et brûle comme un morceau d'amadou.

En combinaison avec le tartrate acide de potassium, il fournit l'émétique. Ses sels, à l'exception des tartrates, sont peu stables.

Le peroxyde, Sb^2O^4 se rencontre dans la nature en masses cristallines, auxquelles on a donné le nom de cervantite. Il est jaunâtre et gras au toucher.

Pour le préparer, on peut, par exemple, chauffer le produit de la réaction de l'acide nitrique sur l'anti-

moine. Mis en présence d'acide chlorhydrique, il se décompose et les produits que l'on retire de cette réaction sont l'anhydride antimonique et le trichlorure d'antimoine.

L'anhydride antimonique se prépare par calcination de son hydrate. A la température du rouge, cet anhydride donne de l'oxyde Sb^2O^4 ou peroxyde intermédiaire. De même qu'à l'anhydride phosphorique correspondent plusieurs hydrates, de même, cet anhydride sert de base à plusieurs acides dont l'étude des sels sera faite maintenant.

2° *Antimoniates.*

Ils proviennent de la combinaison de l'acide antimonique avec les bases. Un seul est employé : c'est l'antimoniate acide de potassium, encore connu sous les noms plus usuels : d'antimoine diaphorétique, lavé, et surtout d'oxyde blanc, de biantimoniate de potasse, de kali stibicum.

L'acide qui leur donne naissance provient lui-même de l'anhydride antimonique Sb^2O^5 . La chimie, en ressemblance d'ailleurs, avec ce qui se produit pour le phosphore, nous apporte trois hydrates antimoniques : l'hydrate normal ou acide antimonique, de formule SbO^4H^3 — l'acide méta-antimonique SbO^3H — enfin l'acide pyro-antimonique $\text{Sb}^2\text{O}^7\text{H}^4$. Ces acides donnent tous des sels, dont les plus importants sont les deux pyroantimoniates de potassium : l'un neutre, l'autre acide.

Le premier, de formule $\text{Sb}^2\text{O}^7\text{K}^4$ se prépare en faisant fondre dans un creuset d'argent de l'antimoniate

de potassium avec de la potasse en excès. On lave la masse avec un peu d'eau et on évapore dans le vide. Le deuxième, le pyro-antimoniate acide de potassium ou encore bi-méta-antimoniate ou plus simplement le biantimoniate et qui n'est autre que l'oxyde blanc cité plus haut, se représente par la formule :



Il se prépare comme le précédent.

Ils peuvent servir tous deux à caractériser les sels de sodium car le pyroantimoniate de sodium est insoluble. Le sel neutre agit plus lentement sur les sels de soude que le pyroantimoniate acide.

Obtenus difficilement cristallisés à partir de solutions alcalines, ils diffèrent ainsi des antimoniates de sodium et de lithium. Il se forme généralement des masses gommeuses, durcissant à l'air ou par déshydratation.

Assez récemment, ce que l'on considérait comme le pyroantimoniate $\text{Sb}^2\text{O}^7\text{H}^2 \text{K}^2$ a été classé par Pascal comme un ortho-antimoniate monopotassique, acide, de formule bien différente de celle adoptée jusqu'alors. Elle serait : $\text{SbO}^4\text{H}^2\text{K}$.

Préparation

Schon en indique la préparation suivante : trois parties d'oxyde Sb^2O^3 et trois parties de potasse sont agitées avec trois parties d'eau. On obtient une masse jaune-orange après un certain temps. On ajoute alors cinquante parties d'eau et quatre parties d'oxyde de cuivre CuO puis on porte à l'ébullition en agitant pendant une demi-heure jusqu'à obtenir, par addi-

tion d'acétate de plomb, un net précipité blanc. Après filtration, la solution est réduite au dixième de son volume par évaporation puis additionnée d'un égal volume d'alcool et agitée. Il se sépare un précipité visqueux qui est lavé à l'alcool à 50 %. La masse est ensuite abandonnée à l'air pendant un jour. Elle durcit et on la pulvérise.

L'orthoantimoniate $\text{SbO}^4\text{H}^2\text{K}$ paraît très soluble dans l'eau mais il se dissout lentement à froid.

Si l'on est d'accord aujourd'hui pour admettre que l'« antimoniate de potassium » n'est pas un pyroantimoniate, un doute subsiste pour le cataloguer définitivement comme un orthoantimoniate. Car Pascal, en accord avec Thomula, Jander et Brüll fait remarquer que l'on peut encore penser à un métaantimoniate tel que SbO^3K , au moins pour l'état solide.

D'autre part, Mellor et Pauling admettant que le sel contient de l'eau — (Mellor écrit $\text{SbO}^4\text{H}^2\text{K}$, $2\text{H}_2\text{O}$) — sont conduits à la formule $\text{Sb}(\text{OH})^6\text{K}$ par des considérations sur la structure de la molécule.

Un composé dont la composition répond à la formule $(\text{Sb}^3\text{O}^{10}\text{H}^3\text{K}^2)^5, 11\text{H}_2\text{O}$ ou $(\text{Sb}^3\text{O}^9\text{HK}^2)^6, 11\text{H}_2\text{O}$ est obtenu sous forme d'un fin précipité blanc en saturant, à froid, de gaz carbonique, une solution à 5 % de l'orthoantimoniate $\text{SbO}^4\text{H}^2\text{K}$. On le considère comme un triantimoniate.

A l'examen microscopique, le précipité montre une structure cristalline. Il est peu soluble dans l'eau. La solution saturée à 20° renferme $2,69 \times 10^{-3}$ atome gramme de métal par litre et cette solution serait fortement acide. Delacroix et Figuier, antérieurement,

avaient déjà fait intervenir des polyantimoniates. Notons deux formules adoptées par Delacroix. :



et



Conclusion

La première idée qui vient à l'esprit après la lecture de ce chapitre est qu'il est difficile actuellement de résumer l'état de nos connaissances exactes sur ce chapitre. Certaines données, pourtant récentes, constituent encore de vraies recettes empiriques. En lisant les mémoires correspondants, on se rend compte de l'incertitude qui subsiste sur la constitution de ces corps et on est fort embarrassé pour conclure. Il est certain que la plupart des données reproduites couramment dans des traités plus ou moins importants sont, dans une certaine mesure, erronées. D'autre part, il ressort que la chimie minérale n'a presque rien apporté à l'arsenal thérapeutique de l'antimoine. Il en va tout autrement avec les composés organo-stibiés, auxquels l'antimoine doit toute la vogue dont il jouit maintenant.

2° Composés appartenant à la chimie organique.

C'est à cette famille qu'appartiennent les composés stibiés les plus intéressants au point de vue thérapeutique. En effet, les composés et les dérivés de l'antimoine ont fourni à la pharmacologie une arme précieuse contre les trypanosomiasés, la bilharziose, les

filarioses, le kala-azar. Mais toujours les chercheurs se sont heurtés à la même difficulté : la toxicité du nouveau produit créé. Etant donné la grande parenté de l'arsenic avec l'antimoine, les chimistes ont essayé d'obtenir des composés organo-antimoniaux voisins, par leur constitution des correspondants arsénicaux et cela, avec d'autant plus de volonté que des résultats appréciables avaient été atteints grâce à la médication arsenicale. Une attention toute spéciale a été portée sur les dérivés du genre atoxyl.

Nous les passerons en revue dans l'ordre chronologique de leur apparition dans le monde médical.

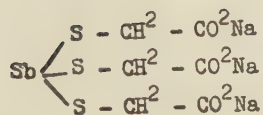
Outre l'émétique potassique, utilisable en injections intra-veineuses, on a essayé les sels de l'acide antimonyl-tartrique soit : l'émétique de solium (« Stibyl » Rhône-Poulenc) qui est plus soluble que l'émétique de potassium. De même on a obtenu l'émétique d'ammoniaque qui a sur les précédents l'avantage d'être moins toxique. Puis, par association, on est parvenu à l'émétique double ammoniaco-potassique (« Antiluétine »).

Furent préparés aussi les émétiques : de caésium, d'aniline : $(C^6H^5O^sSbO)$, — $(C^6H^5NH^2)$ et le gluconate



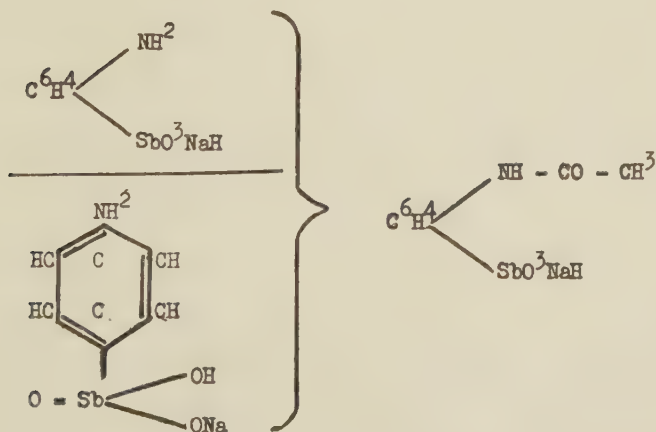
basique de Sb.

Plus récemment on a recommandé les dérivés du thioglycolate de Sb et d'autres, plus spécialement la triamide de l'acide antimoine-thioglycolique et le sel de sodium de cet acide :



Ces substances sont moins irritantes que les émétiques mais restent très toxiques.

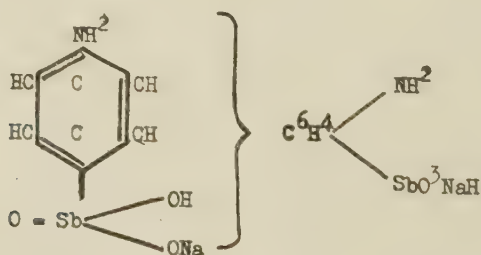
Puis vinrent les composés copiés sur ceux de l'arsenic. Mais les recherches, remarquables au point de vue chimique, n'ont pas donné plein succès comme dans le cas des composés que l'on cherchait à reproduire. Parmi les produits remarquables obtenus, citons les acides stibiniques aromatiques, de constitution analogue à celle des acides phénylarsiniques, et leurs sels de sodium : le para-amino-phénylstibinate de sodium (« Stibamine ») et son dérivé sur la fonction amine (« Stibacétine »).



On a obtenu aussi un dérivé stibié correspondant à l'arséno-benzol, de même que des dérivés mixtes des

deux métaux en rivalité. Mais seuls, jusqu'ici, étaient prescrits en thérapeutique les dérivés de l'acide phénylstibinique. Ils sont en effet très actifs pour le traitement des trypanosomes et des maladies tropicales et moins toxiques que les autres dérivés de l'antimoine habituellement employés. En outre, ils présentent l'avantage de ne pas être émétiques.

Plus récemment encore on a préconisé un composé de l'antimoine trivalent, se rattachant à l'acide antimonyle-pyrocatechine-disulfonique : il s'agit de l'antimoine III-pyrocatechine-tétrasulfonate de sodium ou « Fouadine » et aussi le sel correspondant de potassium ou « Antimose ». Ces composés sont plus particulièrement employés dans la lutte contre la bilharziose et certaines leishmanioses : le Kala-azar dont l'agent causal est leishmania Donovanii et le Bouton d'Orient propagé par *L. tropica*.



Le *p. aminophénylstibinate de sodium*, ou « Stibamine » présente peu d'intérêt car très toxique, — il jouit pourtant de réelles valeurs spirilloicide et trypanocide. D'après Uhlenhut et Hügel il renferme 39 % d'antimoine.

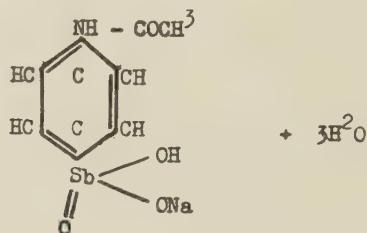
Le *para-aminophénylstibinate de diéthylamine*,

connu aussi sous le nom déposé de « Néostibosan », il se prépare à partir de l'acide p.-aminophénylstibinique fraîchement précipité et agité avec un excès de diéthylamine en solution aqueuse. La liqueur filtrée est additionnée d'acétone qui entraîne la précipitation du composé antimonié. Celui-ci est alors séparé puis desséché dans le vide. C'est une poudre légère, faiblement jaune-brun et restant ainsi trois jours environ. Il est employé dans le traitement de certaines maladies tropicales, du Kala-azar, en particulier. Il s'administre en injections intra-musculaires ou même intraveineuses, en débutant par 0 gr. 05 puis 0 gr. 1 et enfin 0,3 à chaque fois. Le traitement comporte une série de huit piqûres que l'on fait pendant huit jours, consécutivement. On délivre le produit en poudre, sec, en ampoules scellées de 0,05 gr. 0,1, 0,2, 0,3. Le néostibosan se fixe sur le foie et la rate, dans les éléments du système cellulaire réticulo-endothélial, et est éliminé par les reins et le poumon.

La stibamine uréique ou « Aminostiburée », ou « Uréa-Stibol ». Elle est vendue plus couramment sous l'un des deux noms déposés par lesquels on la désigne. L'acide para-amino-phényl-stibinique en s'unissant à molécule égale avec l'urée fournit un sel constitué par une poudre brune, soluble dans l'eau, plus stable que la stibamine et, surtout, stérilisable. On l'utilise en injections (IV ou IM) en solutions à 2 % dans le traitement du Kala-azar. On commence par une dose de 0,05 gr. puis on augmente progressivement jusqu'à 0,20 gr. Les injections se pratiquent au rythme de une fois tous les deux jours et la dose maximum, nécessaire et

suffisante pour obtenir la guérison est de 6 gr., en moyenne 3 gr.

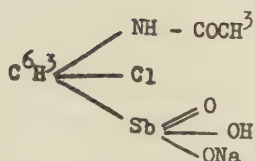
Le *p. acétylamino-phénylstibinate de Na*, ou « Stibényl », ou « Stibacétine ». Il est obtenu par acétylation de l'acide para-amino-phénylstibinique.



Il se présente sous l'aspect d'une poudre légèrement jaune et contient 33 % d'antimoine. Il est soluble jusqu'à 10 % dans l'eau froide, ses solutions ne devant jamais être chauffées. Son emploi se motive par la grande faveur dont il jouit, dans le traitement de la bilharziose et des trypanosomiasés, de la lèpre et du Kala également. On l'injecte en intra-veineuse en solution à 2 % aux doses de 0,10 gr. à 0,20 au début puis on augmente progressivement à 0,40 gr. Les injections doivent être espacées de quelques jours. La dose maximum à observer en un mois est de deux grammes.

Le 3 chloro-4 acétaminophénylstibinate de Na.

Mieux connu sous les noms déposés de « Stibosan » ou 471 Heyden ou « Chlorostibényl » (le plus répandu) il revêt la forme d'une poudre jaunâtre ou gris-orangé. Il renferme 30,5 % d'antimoine et possède une grande solubilité dans l'eau. La solution, neutre, est à peine alcaline.



Utilisé comme succédané de l'émétique et du stibényl, il est plus actif et a été préconisé contre la maladie du sommeil en médecine humaine et contre les leishmanioses en pathologie vétérinaire. Son nom fut mis en cause aussi dans les traitements du glaucome et des scléroses diverses. Administré par IV^{re} en solution de 1 à 5 %, il obéit à la même posologie que le Stibényl.

Sous le nom de « 661 Heyden » ou « Antimosan » on a préconisé récemment un produit constitué par une solution à 5 % d'un autre chlorostibényl bien moins toxique, de composition encore inconnue. C'est un succédané du « Stibosan » et, en fait, un très proche parent de la Fouadine.

Le Stibio-pyrocatechine-tétrasulfonate de sodium, nom déposé : « Fouadine », « Néostibosan ».

La fouadine est un composé de l'antimoine trivalent, appartenant à une série de produits obtenus par action à chaud des dérivés antimonyles des polyphénols (pyragallol-pyrocatechine) sur les acides (tartrique, thioglycolique, pyrocatechine disulfonique) en milieu alcalin et aqueux. Le liquide refroidi et filtré est traité par l'alcool qui détermine la précipitation du complexe antimonie. C'est une poudre blanche, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, renfermant 13,5 % d'antimoine trivalent.

Employée par le Docteur Khalil comme succédané de l'émétique pour le traitement de la bilharziose et de la schistosomiase se manifestant par l'hématurie et provoquée par un trématode très répandu en Egypte. Son nom lui vient du fait qu'il a été dédié au roi Fouad I^{er}. La fouadine ne provoque pas d'abcès local comme l'émétique et son action serait plus rapide tout en étant moins toxique. Sa pratique comporte les injections en IV^{se} ou IM^{re} d'une solution titrant 6,3 % soit 0 gr. 0085 d'antimoine trivalent par centimètre cube de fouadine. Le traitement s'effectue en 10 injections, une tous les deux jours, à la dose de 1 cm³ 5 la première fois, puis 3 cm³ la deuxième, puis 5 cm³ la troisième et par la suite. Il convient alors d'examiner l'urine à la fin du traitement. Si on y rencontre des embryons vivants, on complètera par quelques injections supplémentaires. La fouadine, dérivé de l'antimoine trivalent, est plus active que les dérivés de l'antimoine pentavalent dans cette affection. Elle s'est révélée, en outre, d'une grande activité contre la filariose canine (Tiffeneau, *Paris Médical*, 16 juillet 1932, page 62).

Le sulfure de triphénylstibine, non déposé « Sulfoforme » $S = Sb \equiv (C^6H^5)^3$, il est formé par action du chlorure de triphénylstibine sur le sulfure d'ammonium en milieu alcoolique.



C'est une poudre blanche, cristalline, inodore, insoluble dans l'eau, soluble dans l'huile d'olives et dans l'alcool. Utilisé dans le traitement des maladies de la

peau, très actif, très recommandé, pénétrerait profondément dans la peau (quart. journ. t. 3, p. 175, 1930).

L'amino-phényl-stibinate de méthyl-glucamine nom déposé « Pentastib » (Rhône-Poulenc). Cet antimoine organique, le dernier né dans la série, qui renferme 26,5 % d'antimoine sous la forme pentavalente, permet d'introduire en une seule injection une quantité d'antimoine très supérieure à celle des antimoniés utilisés jusqu'à ce jour. Il est présenté, en pharmacie, en ampoules dosées à 0 gr. 25, à 0 gr. 50, et à 1 gr. Utilisé dans le traitement de la leishmaniose, des trypanosomiasés, essayé avec satisfaction d'ailleurs dans le traitement du coryza contagieux des bovidés, ainsi que de la kératite contagieuse des mêmes animaux, il suit les règles de posologie suivantes, déterminées sur le chien :

Chien de 5 kgs, commencer par 0 gr. 25 pour atteindre progressivement 0,75 gr. à la cinquième injection et suivantes.

Chien de 10 kgs, commencer par 0,50 pour atteindre progressivement 1,25 gr. à la cinquième injection et suivantes.

Chien de 20 kgs, commencer par 0,50 gr. pour atteindre progressivement 2 gr. à la cinquième injection et suivantes.

Chien de 50 kgs, commencer par 0,75 pour atteindre progressivement 2 gr. 50 à 3 gr. à la cinquième injection et suivantes.

Remarquons que ces doses étant bien inférieures aux doses toxiques, on peut les dépasser chez les chiens jeunes et non affaiblis, ce qui permet de ré-

duire le nombre des injections. Il est bon pourtant, au cours du traitement de sonder l'intégrité physiologique des reins par des analyses d'urine où l'on recherchera l'albumine. La présence de traces d'albumine n'est pas un motif suffisant pour sursoir au traitement.

Le mode d'administration est le suivant : la solution doit être faite extemporanément à une concentration variant de 10 à 20 % en ajoutant dans l'ampoule la quantité voulue d'eau distillée stérile.

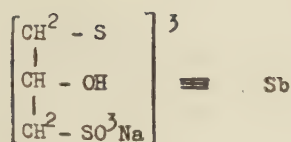
L'injection intra-musculaire d'une telle solution est parfaitement tolérée. Il faudrait atteindre une concentration de 25 % pour constater une douleur, d'ailleurs fugace, au point d'injection.

Pour la voie intraveineuse, on doit utiliser une solution isotonique de sérum sanguin à 12,50 % (1 gr. de produit dans 8 cm³ d'eau distillée). Par cette voie, la posologie peut être réduite d'un quart, et c'est là un gros point, sur lequel il importe d'insister.

On pratique, en principe, une injection tous les deux jours. L'amélioration serait sensible après dix à douze injections. La guérison exige un nombre d'injections compris entre 15 et 25, suivant l'état de l'animal et surtout l'étendue des lésions.

Avant de terminer ce chapitre, nous ne ferons que citer ici deux médicaments stibiés, assez récents, car ils feront l'objet dans le cours de cette thèse, d'une étude plus complète. Ce sont :

L'antimoniothiopropanolsulfonate de sodium, répondant à la formule :



L'antimoniothiomalate de lithium, composé organique d'antimoine renfermant du soufre dans sa molécule et plus communément désigné sous le nom déposé de « Anthiomaline » (Rhône-Poulenc).

Conclusion

Très supérieurs aux composés minéraux, les composés organiques laisseront un souvenir ineffaçable en thérapeutique où ils survivront à la critique expérimentale.

Etant donné la grande parenté, déjà signalée, qui existe entre l'arsenic et l'antimoine, on a cherché à préparer des composés voisins de ceux de l'arsenic dont les résultats étaient appréciables et tout d'abord les dérivés du genre atoxyl. Les méthodes de préparation des dérivés organo-antimoniés étudiées par Michaelis, Grignard, Heyden, renforcent encore cette analogie, malgré quelques différences typiques, telles que l'absence des dérivés du genre cacodylate.

CHAPITRE III

L'ANTIMONIOTHIOPROPANOL SULFONATE DE SODIUM

En pénétrant plus avant dans le domaine de la thérapeutique chimique, nous rencontrons un édifice qui n'est point de construction récente mais qui a été englobé dans les nouvelles bâtisses : c'est le stibiothio-propanol-sulfonate de sodium, connu depuis 1931.

A la même date, Launoy, Nicolle, et Mlle Prieur, (C. R. Soc. Biol., 13 mars 1931), publiaient un travail sur l'action trypanocide, synergique du 205 Bayer, du 309 Fourneau, et de quelques composés organiques de l'antimoine sur l'infection expérimentale à Trypanosoma congolense de la souris, du cobaye, et dont voici les conclusions.

Le synergisme qui se manifeste dans le sens de la stérilisation des organismes est particulièrement net avec deux dérivés de l'antimoine trivalent : le stibiothioglycolate de Na et le stibiotrithioglycolate de Na.

Le rôle prépondérant de ces actions synergétiques appartient au 309. Dans les expériences faites, au composé antimonié serait réservée l'action de mordantage qui permet l'attaque du parasite par l'urée complexe en circulation dans le sang.

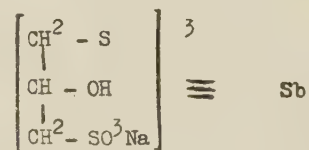
L'association 309 et composés antimonijés ne possèdent pas de propriétés préventives contre les infections à trypanosoma congolense.

PRÉPARATION DE L'ANTIMONIO-THIOPROPANOL SULFONATE DE SODIUM (Lumière et Perrin : Nouveaux dérivés du thiopropanol sulfonate de Na. *Bulletin Soc. Thérap.* 1929).

La technique que fournissent ces auteurs est la suivante :

Dissoudre jusqu'à refus l'hydrate antimonieux dans le thiopropanol sulfonate de sodium. Quand cette dilution est terminée, la liqueur, légèrement acide, est neutralisée par la soude. Par évaporation, la combinaison ne cristallise pas. Evaporée à sec, on obtient un produit blanc, devenant jaune par action de la lumière.

Le dosage de l'antimoine dans ce dérivé correspond à la formule :



et fournit un pourcentage de 15 % de Sb. Ce corps est très soluble dans l'eau mais pas dans l'alcool ou l'éther. La solution aqueuse, même à froid, se décompose assez vite.

POUVOIR ANTISEPTIQUE.

Il est assez faible.

a) Pouvoir antivégétatif.

Vis-à-vis des germes de l'air, ordinaires, il se mani-

festes à 5/1.000, donc assez voisin de l'acide borique. Le tableau (page 50), nous renseigne quant à son pouvoir sur les cultures pures. En présence de 1 pour 500 du dérivé dans la culture, les moisissures telles que : l'*Aspergillus niger*, le *Penicillium glaucum*, l'*Oïdium lactis*, enfin le *Saccharomyces ellipsoïdus* végètent en trois jours. Donc le pouvoir bactéricide est faible. Le phénol-coefficient n'est guère supérieur à 1. La sub-culture, correspondant à une solution à 1 pour 200 est négative, mais, seulement lorsque le contact du bactérium coli avec la solution antiseptique a été prolongé 18 heures, alors, dans ce cas seulement, une concentration de 1 % est nécessaire pour tuer les germes en cinq minutes, comme le fait le phénol. Donc propriétés à peu près identiques à celles de l'allochrysine par exemple, mais trop faibles encore pour recevoir une sanction pratique. Dans la série des dérivés thio-propanolsulfonates de sodium, des métaux, c'est-à-dire : argent, or, bismuth, antimoine, seul le dérivé argentique a de l'intérêt. C'est le cryptargol.

ACCUMULATION — ELIMINATION

Deux cobayes ont reçu des doses répétées d'antimoniothiopropanol sulfonate de sodium par voie sous-cutanée, dans le but de rechercher dans leurs organes les points d'accumulation de l'antimoine.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE.

Un cobaye, mâle, pesant 380 gr., reçoit en quinze injections une quantité totale de 0 gr. 594 du dérivé

Cultures de	Solutions à	24 heures	48 heures	4 jours	6 jours	8 jours	10 jours	15 jours	20 jours
Coli	5 p. 1.000	—	—	—	—	—	+		
	1 p. 1.000	—	—	—	+				
	1 p. 5.000	—	—	+					
	1 p. 10.000	—	—	+					
	Témoin	+							
Eberth	5 p. 1.000	—	—	—	—	—	—	—	—
	1 p. 1.000	—	—	—	+				
	1 p. 5.000	—	—	+					
	1 p. 10.000	—	—	+					
	Témoin	+							
Choléra	5 p. 1.000	—	—	—	—	—	—	—	—
	1 p. 1.000	—	—	—	—	—	—	—	+
	1 p. 5.000	—	—	—	—	—	—	+	
	1 p. 10.000	+	—	—	+				
	Témoin	+							
Pyocyanique .	5 p. 1.000	—	—	—	—	—	+		
	1 p. 1.000	—	—	+					
	1 p. 5.000	—	+						
	1 p. 10.000	+							
	Témoin	+							
Staphylocoque.	5 p. 1.000	—	—	—	—	—	+		
	1 p. 1.000	—	—	—	—	+			
	1 p. 5.000	—	—	—	+				
	1 p. 10.000	—	—	+					
	Témoin		+						
Charbon.....	5 p. 1.000	—	—	—	—	—	—	+	
	1 p. 1.000	—	—	—	—	—	—	+	
	1 p. 5.000	—	—	—	—		+		
	1 p. 10.000	—	—	—	—	+			
	Témoin	+							

soit, à 15 % : 0,089 d'antimoine. Cinq jours après la dernière injection, on lave la circulation par le liquide de Ringer citraté à 4 %. L'opération dure 1 h. 1/2 et il passe ainsi 100 cc. du liquide. On tue le cobaye par le chloroforme et sitôt l'anesthésie complète obtenue, on introduit encore du liquide dans la crosse puis directement dans le cœur et on ouvre la veine cave inférieure.

A l'autopsie, les organes paraissent exsangues; les poumons, le foie, les intestins sont décolorés, la rate est encore un peu rouge et granuleuse, la vésicule biliaire est grosse, les reins petits et décolorés, les surrénales un peu volumineuses.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE.

Cobaye, mâle, de 640 gr. Il reçoit quinze injections de 0 gr. 10 par kg. à chaque fois, soit au total 0 gr. 929 du dérivé ou 0,1383 gr. d'antimoine. Sept jours après la dernière injection, on procède au lavage de la circulation. Au début de l'opération, le nombre des pulsations est de 75, et celui des respirations de 55. L'animal a quelques tremblements. Trois quarts d'heure après, le cœur fléchit. Les pulsations atteignent le chiffre de 60, celui des respirations reste à 55. Une heure et demie après le début du lavage, pulsations : 63; respirations : 48. Deux heures après le début, pulsations : 63, respirations : 58. Deux heures 1/2 après, le cobaye tremble toujours un peu et les chiffres notés sont : pulsations : 60 ; respirations : 55. Trois heures après le début, le cœur bat toujours mais

plus faiblement : pulsations : 45 ; respirations : 52.
Une dose massive de chloroforme achève l'animal.

A l'autopsie on constate :

Les poumons, bien décolorés, présentent des taches brunâtres et de véritables points bruns-noirs, à peine gros comme une tête d'épingle, mais très nets. Le foie est jaunâtre et présente quelques traces de piqueté hémorragique; le tube digestif, le cerveau, les reins sont exsangues, les surrénales sont hypertrophiées. La rate reste très rouge; les graisses sont modifiées, et présentent un amas de granulations jaunâtres dans une masse gélatineuse transparente.

Les organes de ces deux cobayes furent soigneusement pesés, en vue d'un dosage précis. Il ne peut être question ici d'utiliser la calcination pour détruire la matière organique puisque l'antimoine donne des produits de décomposition volatils. Pour les organes, il faut donc employer la méthode de Kohn-Abrest (*Chimie toxicol.*, t. I, p. 578). « Pour 5 gr. de matière on ajoute 5 cc. d'acide nitrique et on fait tomber, goutte à goutte, en agitant 5 cc. d'eau oxygénée à cent volumes. Après un contact de 24 heures, on porte à l'ébullition sur une plaque d'amiante et on finit de dessécher dans un creuset, à l'étuve à 110°. On ajoute au résidu, en délayant bien, 10 centimètres-cubes de solution de nitrate de magnésie à 20 % et un gramme de magnésie calcinée et on replace à l'étuve à dessiccation pendant deux heures environ. On ferme le creuset, on porte au four à moufle que l'on chauffe au rouge franc pendant 10 à 15 minutes, jusqu'à ce que le dégagement de vapeurs rutilantes cesse et que le

contenu du creuset soit parfaitement blanc. On dissout le contenu du creuset refroidi dans l'acide chlorhydrique sensiblement normal, additionné de 10 % d'acide tartrique. La solution ainsi obtenue est soumise à un courant d'hydrogène sulfuré. La précipitation du sulfure d'antimoine doit être faite avec les précautions classiques. La solution est préalablement neutralisée par l'ammoniaque et on ramène doucement en milieu chlorhydrique sans grand excès. On chauffe un peu et on fait passer, bulle à bulle, un courant d'hydrogène sulfuré aussi bien lavé que possible et pendant au moins une heure. Pourtant, dit Kohn-Abrest, il ne paraît guère possible que dans une expérience pratiquée sur des portions d'organes, on obtienne du premier coup un précipité de sulfure suffisamment pur. Il vaut mieux redissoudre dans l'acide chlorhydrique additionné d'un peu d'acide tartrique et recommencer la précipitation. »

Des essais ont été faits par M. le Professeur Morel pour peser ces précipités de sulfure, après transformation à l'état d'antimoniate d'oxyde d'antimoine, pour purifier le produit stibié mais, même avec une excellente balance, dont la sensibilité atteint le 1/100^e de milligramme, et toute la technique de la microanalyse, ces micropesés n'ont pas fourni de résultats satisfaisants. Les traces d'antimoine restant dans certains organes étaient impondérables. Force fut alors de recourir à l'appareil de Marsh, dont on connaît l'insuffisance lorsqu'il s'agit de doser l'antimoine. Dans les conditions les plus favorables (Créchanoski, Ann. d'Hygiène, 3, tome XL) on peut recueillir, sous

forme d'anneaux, jusqu'à 50 % de l'antimoine introduit. Donc, dans les organes, seule la recherche qualitative est possible pratiquement. Pour cela, les précipités de sulfures, recueillis par centrifugation, ont été dissous dans un peu d'ammoniaque et quelques gouttes de sulfhydrate d'ammoniaque. On centrifuge, à nouveau; la solution ammoniacale est évaporée à sec, au bain-marie. On ajoute quelques gouttes d'acide nitrique et on évapore complètement, à sec, toujours au bain-marie. Le résidu est additionné de 1 à 2 cc. d'acide sulfurique et on chauffe doucement jusqu'à apparition de fumées blanches d'anhydride. On refroidit et on ajoute un peu d'eau et on porte à l'appareil de Marsh, dont les dimensions avaient été singulièrement réduites. Le flacon barboteur contenait à peine 8 cc. de liquide. Les anneaux étaient cherchés dans des tubes capillaires (indications de Créchanoski). Quand le dégagement est très lent, le premier anneau est plus important que le deuxième, qui peut faire défaut.

Résultats :

Premier cobaye :

Sang et liquide de Ringer : Sb absent.

Graisses : traces de Sb (1/1.000^e de mgr.).

Surrénales : Sb absent.

Reins : Sb absent.

Os : Sb absent.

Tube digestif : Sb absent.

Muscles injectés : Sb absent.

Foie : présence très nette mais faible.

Deuxième cobaye :

Sang et liquide de vidange : Sb absent.

Graisses : présence très nette, quelques 100^{re} de mgr.

Surrénales : présence nette, 1/100^{re} de mgr.

Rate : Sb absent.

Foie : présence nette mais faible.

Vésicule biliaire : Sb absent.

Vessie, urine : présence nette mais faible.

Muscles injectés : Sb absent.

Poumon	} Sb absent.
Cerveau	

L'évaluation des quantités d'antimoine trouvées a été faite d'après une échelle d'anneaux d'arsenic dressée par le Professeur Morel, mais en sachant que l'antimoine ne se retrouve pas quantitativement mais avec perte d'au moins 50 %. Rien de surprenant de constater la présence du corps recherché, dans le foie, mais ce qui est nouveau, c'est d'en trouver dans les graisses de nos deux cobayes. A la coupe histologique, le tissu adipeux est généralement modifié; il y aurait peut-être là un réel tropisme de l'antimoine. Seul un cobaye, ayant reçu une dose suffisante, a, probablement pour cette raison, révélé la présence du toxique dans les surrénales, la vessie, l'urine. Peut-être faut-il interpréter ce fait en disant que les surrénales auraient un rôle antitoxique, en bloquant certains poisons, particulièrement attirés par les graisses.

ACTION SUR LES GRANDES FONCTIONS

A) ACTION SUR LA NUTRITION ET LES DIGESTIONS.

La nutrition pourrait être influencée par le fait du

passage de l'antimoine dans le tube digestif. D'autre part pourrait-il y avoir intérêt à administrer per os. On fait ingérer 0,20 gr. par kg. à des cobayes. On a essayé de suivre in vitro ce qui se passe. Evidemment, seules ont pu être réalisées des expériences morcelées, pour n'apprécier à la fois que l'une des actions, celle de chaque suc, faites en milieu stérile, afin d'éliminer toute action microbienne.

a) *Digestion pepsique.*

Elle fut appréciée par hydrolyse de la fibrine sous l'influence de suc gastrique artificiel (pepsine : 4 gr. dans un litre d'eau acidulée à l'acide chlorhydrique à 2 ‰). Considérant une concentration approximative de 300 centimètres cubes pour 1.000 de contenu gastrique, nous avons préparé une série de tubes stériles contenant chacun 10 cc. de suc et 20 cc. d'eau acidulée et 1 gramme de fibrine). Les résultats furent les suivants :

1° La digestion pepsique : la dose approximativement toxique, 0 gr. 20 par kilog serait de 12 gr. pour un homme de 60 kgs, c'est-à-dire, pour 1.000 de contenu gastrique. Les essais sont faits sur un gramme de fibrine en présence de 30 cc. de suc gastrique artificiel, avec concentration de :

12 ‰ soit 0,36 pour 30. La fibrine n'est pas digérée.

5 ‰, fibrine non digérée.

1 ‰, fibrine mal digérée.

0,5 ‰ fibrine bien digérée.

2° La *digestion pancréatique* faite avec essai des protéines, un peu plus sensible que la digestion pepsique.

que, n'est gênée que par de fortes doses, supérieures à 0 gr. 50.

b) *Digestion amylolytique.*

Sur un gramme d'empois d'amidon à 10 % en présence de pancréatine, une concentration de :

1 gr. ‰	laisse saccharifier	30 gr. de maltose
0,50 gr. ‰	—	39 gr. —
0,25 gr. ‰	—	43 gr. —

Dans l'expérience témoin, sans la présence de la substance toxique, il est saccharifié 43,5 gr. de maltose.

La *digestion diastasique* donne des résultats identiques, en ce qui se passe in vivo. D'après ces essais in vitro, il semble bien que ce dérivé stibié n'aura aucune action sur les digestions si on l'emploie à des doses raisonnables de 0,25 gr. et même 0,50.

Un cobaye (expérience de Mlle Juliard) auquel on a fait ingérer 0,20 gr. par kiog, soit 0,10 gr. pour ses 500 gr., a supporté une concentration bien supérieure à 1 gr. ‰ car la contenance de son estomac ou de son intestin n'atteint pas 100 cc. et la concentration subie est environ deux fois plus forte. Le lendemain, le poids de l'animal tombait de 80 gr. puis était lentement repris, en deux mois et même dépassé, puisqu'il a atteint le chiffre de 705 gr. au quatrième mois.

Ces résultats in vivo concordent avec les expériences in vitro. Donc le médicament étudié peut entraver les digestions mais s'il est absorbé en quantités considérables et même, à dose prémortelle, il ne provoque pas de dommages sérieux sur les organes de la nutri-

tion puisqu'on ne constate qu'un affaiblissement passager du poids.

c) *Variation du poids.*

Au cours de l'accumulation, il y a d'abord perte immédiate de poids, mais faiblement, puisque survient assez vite la phase de récupération et au bout de 10 injections, les cobayes n'accusent qu'une très minime diminution de poids enfin assez vite, par la suite apparaît un gain de poids très net. Pour illustrer ces données par un exemple, disons que les doses mortelles de 0 gr. 22 à 0 gr. 24 par kilog, n'ont entraîné qu'un amaigrissement de 60 gr. en moyenne sur 600 gr. Le chien intoxiqué par une dose de 0,075 gr. par kilog perd 700 gr. sur 11 kilogs et encore cette perte est-elle imputable aux vomissements et à la diarrhée. Un autre chien ne perd que 300 gr. et les récupère en 10 jours.

Donc, ce dérivé stibié a peu d'action sur la nutrition, éphémère, banale, et, aux doses thérapeutiques, la nutrition ne saurait être atteinte.

B) ACTION SUR LA RESPIRATION ET LA CIRCULATION.

Nous sommes loin de retrouver avec l'antimoniothiopropansulfonate de sodium les propriétés contre-stimulantes, attribuées depuis qu'ils sont connus aux sels de l'antimoine et, notamment, à l'émétique. Le tableau ci-contre montre une augmentation constante de la respiration et des pulsations, après chaque injection. Cette augmentation dure plusieurs heures,

jamais plus de 24, et en deux jours tout revient dans l'ordre. Or, par un travail identiquement conduit pour l'allochrysine dérivé de l'or du thiopropanolsulfonate de sodium, il a été démontré une action analogue en tous points, aussi penchons-nous vers l'idée qu'il faut attribuer, semble-t-il, ces augmentations plus au soufre qu'à l'or ou l'antimoine.

ACTION LOCALE

Chez un cobaye, la neuvième injection paraît douloureuse et deux jours après, on note au point d'inoculation une tuméfaction assez faible qui donne lieu à un exsudat. Puis celui-ci se transforme en un dépôt cireux. Tout disparaît en 7 jours si on interrompt les piqûres. Après ce laps de temps (de 10 jours), la dixième et la onzième piqûres, faites à l'autre cuisse, ne laissent aucune trace réactionnelle, mais la douzième est la cause d'une inflammation légère qui disparaît en deux jours. Les autres cobayes n'ont jamais rien eu de semblable.

ETUDE TOXICOLOGIQUE DU DÉRIVÉ STIBIÉ

Il est difficile de rechercher la dose toxique d'un médicament tel que l'antimoine. En effet, citons une page du Professeur Launoy (Cours de Pharmacodynamie :

« Quand on a l'intention de rechercher la toxicité d'une substance, il est entendu que l'on désire déterminer par voie expérimentale la plus petite dose qui

ACTION SUR LA RESPIRATION ET LA CIRCULATION

Dates	Injections		Nombre des respirations		Nombre des pulsations		Observations
			Avant	Après	Avant	Après	
19-3	1 ^{re}	0,21	62	98	90	109	Animal abattu, sans joie, sans volonté.
1-4	2 ^e	0,05	58	95	92	105	Animal normal.
29-4	4 ^e	0,10	65	110	95	120	Polypnée durant plusieurs heures.
9-5	6 ^e	0,10	69	99	98	125	Immobile, secoué des frissons, grogne.
17-5	8 ^e	0,10	71	89	77	89	Secousses brusques des membres inférieurs. Se calme vite. Marche, mange normalement.
21-5	9 ^e	0,10	69	103	90	117	Injection douloureuse, l'animal sautille, grogne. Pulsations irrégulières.
23-5			80		95		Œdème douloureux au point d'inoculation de la 9 ^e piqûre.
24-5			75		89		Induration.
26-5			79		99		Inflammation et induration disparaissent.
2-6	10 ^e	0,10	69	80	80	91	Rien à signaler.
6-6	11 ^e	0,10					Agitation, légère douleur à la patte injectée.
16-6	14 ^e	0,10	71	88	87	93	» » »
20-6	15 ^e	0,10	68	89	83	104	Douleur, cris, calme revient en un quart d'heure.
25-6			55		85		Normal.
2 ^e COBAYE							
3-5	1 ^{re}	0,10	60	95	90	87	L'animal s'agite un peu.
8-5	2 ^e	0,10	62	96	88	101	S'agite puis s'immobilise. Respiration est pénible.
16-5	4 ^e	0,10	69	99	85	98	Polypnée.
22-7	14 ^e	0,10	71	94	87	113	Polypnée, tachycardie.

introduite dans un organisme vivant par une voie donnée entraîne sûrement la mort de celui-ci en un temps plus ou moins long. Le délai, fixé par le Codex, est de sept jours mais il limite seulement la dose qui n'est pas immédiatement mortelle, sans tenir compte des troubles, parfois profonds, que l'animal sain supporte tant bien que mal et pendant plus ou moins longtemps. Cette notion du temps d'observation maximum, sans importance pour des toxiques qui tuent rapidement, prend une grande valeur pour des poisons plus spécialement tissulaires, causant la mort par désintégration lente et continue d'un organe important tel que le foie (arsenic) ou les reins (mercure). » Etant donné la parenté avec l'arsenic et comme, d'autre part, le délai que fixe Launoy pour l'arsenic est de 30 jours, celui de l'antimoine sera fixé identiquement. En outre, dans la détermination proposée, « il ne faut pas ajouter un élément dont la toxicité propre pourrait fausser les résultats en venant s'ajouter à celle du produit étudié »...

« Or, dans une telle détermination, on remarque que les individus de l'espèce donnée ont une sensibilité très différente et que, avec les essais « biologiques » d'un médicament, la question se complique, car il faut tenir compte des différences individuelles, et aussi du pourcentage des individus présentant la même sensibilité. Donc, le principe est le suivant : Etant donné un composé, celui-ci est injecté à un individu d'une espèce donnée, par une voie convenue et à concentration fixée (par kilog de poids vif, K.P.V.) et doit laisser le sujet, vivant, après un temps, fixé

également. Ce principe est critiquable puisque tout est critiquable, mais qui dit mieux ? »

En effet, une dose minima mortelle, fixée pour un individu, ne l'est pas obligatoirement pour un nouveau sujet de la même espèce. La même chose est à redire pour la dose de survie. Aussi, dit Launoy, « on convient d'appeler *Dose minima mortelle*, celle qui tue au moins 50 % des animaux de la même espèce utilisée ». Conventionnellement, on la désigne par DL50. « Enfin, aucune loi, continue l'auteur, ne permet de définir le rapport qui est à établir pour la toxicité d'une drogue, vis-à-vis d'un animal, et la toxicité de celle-ci vis-à-vis de l'homme. Tout ce qu'on peut dire : c'est que l'homme, dans la chaîne zoologique, est le plus sensible de tous les êtres vivants. De plus, ce qui est vrai pour l'adulte ne l'est plus pour le jeune. Il n'y a de valables que les recherches, par tâtonnements, de la plus forte dose supportée ».

MM. Lumière et Perrin disaient (*Bull. Soc. Thérap.*, t. XXXIV, p. 218) que, pour tuer le cobaye, il faut administrer au total, par doses répétées de 0,04 à 0,06, environ soit : 0,60 ctgr. par K.P.V. ou 20 ctgr. en une fois. Les deux cobayes (voir p. 60) ont supporté 15 injections de 0,10 gr., donc ont été soumis à un essai plus sévère encore.

0 gr. 24 par K.P.V. tue le cobaye en 48 heures ;

0 gr. 22 par K.P.V. tue le cobaye en 48 heures ;

0 gr. 22 par K.P.V. a été supporté par un cobaye pendant 3 mois ;

0 gr. 21 par K.P.V. a été supporté par un cobaye au moins 2 mois ;

0 gr. 20 par K.P.V. tue un cobaye en 21 jours ;

0 gr. 16 par K.P.V. a été supporté pendant 8 jours.

On constate donc : que les doses voisines de 0,20 peuvent être supportées par le cobaye et aussi que c'est la dose maximum, car, 0,22 peut se montrer immédiatement mortelle. Mais les petites doses permettent l'accumulation supérieure peut-être à 0,60, puisque nos deux cobayes ont supporté un total de 1 gr. 50.

De même sur la souris blanche, qui a supporté des doses de 0,20 gr. et même 0,30 par K.P.V. Une dose de 5 milligrammes, sur une souris de 20 gr. a déclenché une crise passagère avec, pour signes extérieurs : quelques instants d'immobilité, respiration très accélérée, puis tout est rentré dans l'ordre et l'animal a joui d'une survie de plusieurs mois.

Le lapin, d'après M. Lépine, supporte 0,02 gr. K.P.V., aussi bien en intra-veineuse qu'en intra-musculaire.

Citons aussi le cas d'un chien intoxiqué en moins de 24 heures par une injection de 0,077 gr. K.P.V.

Que faut-il donc retenir de cet exposé ? — Qu'il s'agit d'une étude incomplète car difficile à conduire, qu'une grande réserve doit être observée quant à la dose à partir de laquelle il est toxique pour une espèce donnée. Un fait reste pourtant : c'est qu'un produit qui peut être, sans danger, injecté à doses fractionnées assez considérables (de 0,05 à 0,10) et être accumulé jusqu'à 1,50 gr. K.P.V. chez le cobaye est une substance peu toxique. Or jamais on ne songera à injecter à un chien de 40 kg. par exemple $0,20 \times 0,40$ soit 80 gr. ou bien 120 gr. pour un homme de 60 kg., de ce médicament. Calculée proportionnellement, la

dose toxique est pour un homme de 80 kg., d'après la formule de Moore, de 63 gr.

ANATOMO-HISTO-PATHOLOGIE

Connaissant les méfaits histologiques que produit l'empoisonnement par l'arsenic, administré à longue échéance, et reprenant une fois de plus la comparaison avec l'antimoine, il est intéressant de se demander si, administré à faibles doses, pendant longtemps, le toxique qui nous occupe, peut amener lui aussi des troubles comparables. Tel est le problème posé et que, aujourd'hui, on peut résoudre par l'affirmative.

A l'examen, MACROSCOPIQUE déjà, ce qui retient tout de suite le regard, c'est l'aspect des graisses, plus ou moins gélifiées et injectées de globules rouges. Le foie est volumineux, toujours congestionné et montre parfois des plages décolorées. Les reins sont toujours très congestionnés. Les surrénales, en général hypertrophiées par rapport au volume des reins, participent au même processus. Les poumons à aspect marbré présentent des plaques, larges et congestionnées. A part le processus congestif, fait banal, l'aspect des graisses est typique (revoir les résultats d'analyse des viscères, antérieurement cités aux pages 54 et 55).

Lésions — étude générale.

Dans divers fragments de graisse on verrait des amas de globules rouges dans les espaces inter-cellulaires.

Dans les cas d'intoxications massives, les surrénales présentent des hémorragies dans les zones réticulée et médullaire, et de l'hyperhémie seulement de la

partie fasciculée. Parfois la couche des spongiocytes est très altérée, dissociée, contenant des éléments à grosses vacuoles dont beaucoup paraissent en état d'autolyse. Remarquons que lorsque l'intoxication est plus lente, les surrénales ne montrent que de petites hémorragies et que, si l'on opère par petites doses, non toxiques, l'antimoine s'accumule mais la glande surrénale reste normale.

La rate, par contre, réagit toujours par l'hyperplasie du système réticulo-endothélial.

Le foie, toujours vacuolaire, présente le plus souvent seulement, des plages de dégénérescence granulo-graisseuse.

Les reins, toujours largement hyperhémisés, sont atteints dans leur structure intime. L'épithélium des tubuli et particulièrement celui des tubes contournés, et même au niveau de la capsule glomérulaire de Bowmann, est autolysé.

Les poumons présentent toujours des suffusions sanguines intra-alvéolaires.

B) CONSTATIONS D'AUTOPSIES (d'après Caillol et Livon)

OBSERVATION I.

Cobaye ayant reçu 0,61 gr. de composé en 5 injections.

Foie : bien moins altéré que le même organe, d'autres cobayes ayant reçu pourtant une dose moindre — il contient quelques cellules alvéolaires, sans présenter par ailleurs de lésions nettes du parenchyme, ce qui fait que, extérieurement, il paraît normal.

Tissu grasseux : infiltré de globules rouges.

Rate : hyperplasie des éléments de la trame réticulo-endothéliale.

Poumons : hépatisation rouge.

Surrénales : petites hémorragies dans les zones corticale et médullaire, avec, en plus, légère hypertrophie.

Muscles : normaux.

Reins : hémorragie des zones corticale et médullaire avec hyperhémie généralisée.

OBSERVATION II.

Cobaye mort après 15 injections de 0,10, soit un total de 1,5 gr. K.P.V.

Foie : apparaît très vasculaire ; est-ce par suite de dégénérescence ? En effet, je reste persuadé que la connaissance de l'état digestif au moment de la mort est à retenir et que ce facteur physiologique importe beaucoup.

Rate : hyperplasie importante des éléments de la trame réticulo-endothéliale.

Reins : normaux.

Surrénales : normales.

Poumon : atélectasie légère.

OBSERVATION III.

Cobaye ayant reçu une dose encore plus forte de dérivé stibié.

Rein : grosse hyperhémie avec points hémorragiques. Grosses lésions de l'épithélium des tubes contournés avec œdème du tissu conjonctif interlobulaire. Ils sont petits, friables.

Foie : on constate des lésions identiques à celles enregistrées précédemment. En effet, on trouve des cellules très vasculaires avec plages de dégénérescence granulo-graisseuse. On a peine, en certains points, à identifier le parenchyme hépatique, reconnaissable seulement par l'existence d'espaces portes avec leurs canalicules biliaires. En outre, l'organe est très congestionné.

Poumon : les alvéoles sont surdilatées, et entre elles, siègent des suffusions sanguines.

Surrénales : la couche des spongiocytes apparaît très altérée, dissociée, contenant des éléments à grosses vacuoles dont beaucoup paraissent en état d'autolyse. Elles sont hypertrophiques et portent, très nettement marqué, un piqueté hémorragique.

Graisses : elles présentent un aspect gélatineux, et sont infiltrées de globules rouges.

OBSERVATION IV.

Cobaye mort après une survie de trois mois à une dose de 0,22 gr. par K.P.V. du dérivé stibié.

Autopsie. — *Foie* : légèrement congestionné, vésicule biliaire rétractée et noirâtre.

Rate : décolorée.

Reins : congestionnés.

Surrénales : congestionnées.

Cage thoracique : exsudat dans les plèvres.

Poumon : grisâtre, présentant des taches extérieures noirâtres. Le parenchyme, condensé, ne surnage pas à la surface de l'eau.

Cœur : très hypertrophié.

Intestins : hyperhémie nette avec petits points hémorragiques dans la partie interne.

Lésions :

Poumon : atélectasie massive avec grosse hyperhémie et, en quelques points, suffusions sanguines intra-alvéolaires. Aspect, dans sa plus grande partie, d'une masse grasseuse.

Rate : hyperplasie du système réticulo-endothélial.

Reins : hyperhémie, petites hémorragies dans les deux zones corticale et médullaire.

Foie : nombreuses cellules vacuolaires avec hyperhémie.

Mais les lésions, de beaucoup les plus intéressantes, siègent dans :

Le myocarde : nous avons signalé, en effet, l'hypertrophie du cœur. Les fibres musculaires du myocarde sont dissociées en de nombreux points par une sorte d'œdème interfasciculaire, plus ou moins infiltré d'éléments migrateurs, en particulier de polynucléaires.

L'intestin : petites hémorragies dans les villosités. En certains points, les hématies sont en voie de franchir la barrière épithéliale.

OBSERVATION V.

Cobaye mort en 48 heures par 0,24 gr. p. K.P.V.

Les constatations faites se rapprochant de celles citées précédemment, nous ne relèverons que les faits histologiques remarquables.

Foie : la région centro-lobulaire est constituée par des cellules franchement acidophiles, assez vacuolaires. Les travées hépatiques paraissent dissociées. Dans la région périportale, les cellules sont beaucoup plus homogènes, safranophiles, constituant des travées continues. Le contraste est frappant entre les deux régions. Dans l'une et l'autre, les capillaires radiés sont dilatés. Les cellules ont tendance à se fondre entre elles par disparition de leur paroi.

Rein : hyperhémie comme précédemment, mais, en plus, l'épithélium de certains tubuli, et en particulier des tubes contournés, est complètement détruit et remplacé par un magma contenant quelques débris nucléaires. La région médullaire semble beaucoup moins touchée.

Poumon : les alvéoles et les lobules ne sont plus perméables. Ils sont envahis par de grosses cellules dégénérées. Il en est de même des vaisseaux. C'est ce que démontre l'examen. Au moyen de l'acide osmique, en effet, il est simple de se convaincre que le lobule est transformé en une boule grasseuse.

Ganglions mésentériques : les altérations dont ils sont le siège se rapprochent beaucoup de celles que cause l'arsenic. A la suite de l'intoxication chronique par l'antimoine, ces ganglions se présentent sous l'aspect de grosses masses caséeuses, d'un blanc-jaunâtre. L'examen histologique démontre, en effet, qu'ils ont subi la dégénérescence graisseuse surtout à leur partie périphérique, puis la dégénérescence ne se bornant pas là a atteint le ganglion tout entier. Les cellules font apparaître dans leur contenu d'abondantes granulations graisseuses. Si l'on rapproche ces lésions de celles provoquées par l'arsenic, on ne peut que constater une grande analogie entre le processus morbide, déterminé par l'arsenic et celui que provoque l'antimoine, lorsque ces deux substances sont administrées de façon à produire une intoxication lente.

POSOLOGIE — ACTION THÉRAPEUTIQUE

L'action curative *in vivo* de ce dérivé stibié a été étudiée en 1931 à l'Institut Pasteur par M. Lépine (*C. R. Soc. Biol.*, 6 juin 1931, t. CVII, n° 19, p. 594). Il est toléré, par la souris, à la dose de 0,004 gramme pour une souris de 20 gr. et par le lapin à la dose maximale de 0,02 gr. par K.P.V., aussi bien en intra-veineuse qu'en intra-musculaire.

Sa toxicité est la même pour les deux voies d'administration car l'absorption est très rapide dans l'une comme dans l'autre. On constate, avec la voie intra-musculaire, après injection d'une forte dose, des troubles toxiques qui apparaissent en vingt minutes et évoluent rapidement. Ils se manifestent par de la diarrhée, une forte prostration du sujet et des émis-

sions abondantes d'urines parfois sanglantes. L'élimination de ce médicament est également très rapide. En effet, un animal ayant reçu la dose maxima tolérée, supporte la répétition après trois jours. D'ailleurs, l'étude de son pouvoir préventif confirme la rapidité d'élimination.

Action dans les spirilloses. — Son pouvoir curatif sur *Spirilla pallida* et sur *Sp. cuniculi*, quoique net, est assez voisin de la dose toxique et est promptement suivi de récurrence. Son action est nulle sur *Sp. duttoni* et *Sp. gallinarum*.

ACTION TRYPANOCIDE

Beaucoup plus intéressante : à la dose de 0,01 gr. par kilog, il possède une action curative profonde avec stérilisation des organes dans l'infection du lapin par *Trypanosoma Brucei*. A la dose de 0,008 gr., il protège le lapin contre l'infection simultanée par le même trypanosome (par la voie kérato-conjonctivale). A la dose de 0,005 gr., la protection est moins radicale mais cependant efficace dans la moitié des cas.

Dans l'infection de la souris, par *Tryp. evansi*, la dose de 0,002 protège la souris contre l'infection massive et stérilise définitivement l'animal contre cette infection grave. La dose de 0,001 gr., dans le cas d'infection massive (mort du témoin en 48 heures), retarde au cinquième et sixième jour l'apparition des trypanosomes et chez la souris infectée amène la disparition de ceux-ci pendant une dizaine de jours.

Dans l'infection de la souris à *trypanosoma gam-*

biense et à trypanosoma Brucei, la dose de 0,002 protège l'animal contre l'infection massive et guérit avec stérilisation profonde un animal agonisant, au terme de son infection. La dose de 0,0015 gr. chez un animal infecté fait disparaître les trypanosomes pour 7 à 12 jours. Et lorsque ceux-ci réapparaissent et sont devenus très nombreux, une nouvelle injection de 0,002 gr. entraîne la stérilisation définitive de l'animal.

Voici une expérience montrant l'action de ce médicament sur Tryp. gambiense.

Expérience. — Le 6 mai, quatre souris pesant 27 à 30 gr. sont infectées de Tryp. gambiense. La souris n° 4 reçoit en même temps 0,002 gr. (par 20 gr. de P.V.) de dérivé stibié. Elle restera négative.

Sacrifiée le vingt-troisième jour, le passage de ses organes à des souris neuves reste négatif. Les souris 1, 2, 3 montrent des Tryp. au bout de 48 heures. La souris n° 1, témoin, succombe en trois jours. Les n° 2 et 3 sont traités alors qu'elles présentent des Tryp. nombreux. La souris n° 2 reçoit 0,002 gr. (par 20 gr.) de dérivé et se trouve définitivement guérie. Sacrifiée 22 jours après, le passage de ses organes reste négatif. La souris n° 3 restante reçoit 0,0015 gr. Le lendemain, les trypanosomes ont disparu mais réapparaissent le neuvième jour. On attend alors le moment où ceux-ci sont innombrables puis on traite l'animal avec une dose de 0,002 gr. (par 20 gr. P.V.). Le lendemain, les trypanosomes ont disparu. L'animal est sacrifié 12 jours après et le passage de ses organes à des souris neuves reste négatif.

CONCLUSION

Le stibiothiopropanol-sulfonate de sodium exerce dans l'infection expérimentale du lapin et de la souris à *Tryp. brucei*, ou gambiense, et Evansi une action thérapeutique efficace qui place ce corps parmi les composés actifs de l'antimoine.

Les expériences citées au cours de cet exposé montrent qu'il s'agit d'un ensemble d'intoxications massives, mais le tout compose un tableau considérablement exagéré des dangers qu'on pourrait courir si, en thérapeutique, on risquait de fortes doses.

Le pas du laboratoire à la clinique n'a été qu'exceptionnellement franchi, au sujet de cancéreux inopérables. La solution de ce médicament faite à 2 %, injectée dans les muscles, s'absorbe rapidement et les doses répétées tous les deux ou trois jours de 0,15 à 0,20 cgr. chez l'adulte n'ont donné lieu à aucun accident.

Ces remarques et aussi les résultats engageants obtenus permettent de penser que l'expérimentation et la mise au point de la substance dans la lutte des trypanosomiasés et spirilloses sont dignes d'être poursuivies d'une part et, d'autre part, de dépasser les limites du laboratoire.

Le développement de la chimie organique permet la préparation de nombreux complexes dans lesquels le métal dissimulé n'agit plus avec violence sur les tissus mais aussi perd beaucoup de son activité curative.

Les dérivés de ce médicament de base : le thiopro-

panolsulfonate de sodium réalisent une liaison directe du métal au soufre, dont la deuxième valence est occupée par un radical organique, si bien que les réactions du métal sont, en partie, masquées. La deuxième fonction alcool primaire du propanol est bloquée par un groupe sulfonate de sodium, solubilisant et désintoxiquant.

Ce dérivé stibié, soluble dans l'eau, ne précipitant pas ou très peu les matières albuminoïdes, ni les chlorures, respecte les tissus tout au moins dans une certaine mesure et est relativement peu toxique. De propriétés antiseptiques très médiocres, il s'élimine, d'autre part, très rapidement par les urines, beaucoup plus vite même que les dérivés correspondants de l'argent et de l'or (allochrysine, cryptargol) et n'exerce qu'une influence négligeable sur les digestions pancréatique et pepsique. Un amaigrissement peut se produire mais sans atteindre la cachexie.

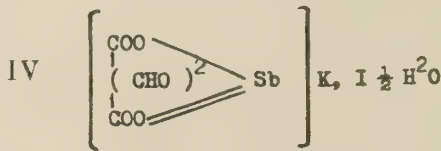
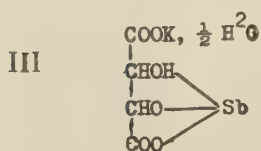
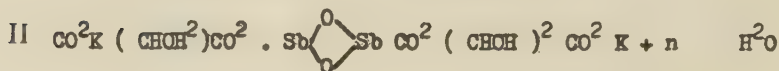
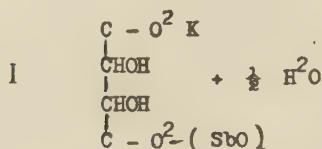
Sur des chiens ayant absorbé des doses très fortes bien supérieures à la dose thérapeutique, on n'observe seulement quelques traces éphémères d'albumine pouvant constituer, momentanément d'ailleurs, un symptôme d'alarme.

CHAPITRE IV

LE TARTRE STIBIE ETUDE PHARMACOLOGIQUE

L'antimoine se trouve dans le groupe 5 de la classification périodique entre l'arsenic et le bismuth. Cette situation correspond aux caractères de l'antimoine, plus fortement empreints que ceux de l'arsenic. Par exemple : la combinaison hydrogénée prend plus difficilement naissance et est moins stable; la nature acide de l'oxyde s'efface pour l'antimoine encore plus que pour l'arsenic. Pour cette raison, les composés salins de l'antimoine trivalent, correspondant à ceux de l'arsenic, sont inconnus ou instables. Les particularités de leur solubilité et de leur indifférence vis-à-vis de l'expérimentation thérapeutique, font que les seuls composés utilisables sont les sels de l'acide tartrique, parmi lesquels le sel de potassium, ou tartre, stibié, ou tartrate de potassium antimonié est le grand favori et cela depuis des temps ancestraux jusqu'à aujourd'hui. Sur la représentation que l'on se fait de la place qu'occupe l'antimoine trivalent dans le tartrate stibié, nous donnerons les formules suivantes, à titre de renseignements, cela pour dé-

montrer l'imprécision qui règne encore sur cette question.



La liaison de l'antimoine dans le tartre stibié est certainement très lâche car, en effet, des solutions neutres de ce sel donnent avec l'hydrogène sulfuré aussitôt du trisulfure d'antimoine Sb_2S_3 . Signalons en passant l'existence du pentasulfure qui se forme avec beaucoup plus de difficulté que le premier sulfure ; il est représenté par la formule Sb_2S_5 et est couramment connu sous le nom de « Soufre doré ».

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Le tartre stibié, encore appelé « Emétique », possède en langue allemande un nom dont la traduction constitue un véritable résumé physiologique : le « Brechweinstein », c'est-à-dire, mot à mot : « la pierre à vomir ». Les principaux pharmacologues se servent, quand ils font appel à l'action de l'antimoine,

du tartre stibié. On a opposé longtemps l'arsenic trivalent avec l'antimoine trivalent. Car le fait que l'antimoine se trouve, dans ce corps, lié par une association plus complexe, mais aussi plus lâche que ce que peut montrer l'arsenic, est la conséquence, admissible jusqu'à nouvel ordre, d'une moindre toxicité du tartre stibié, et de l'antimoine trivalent en général, vis-à-vis de l'arsenic trivalent. L'influence d'une association complexe pouvait, semblait-il, s'extérioriser avec moins de netteté, dans des expériences se rapportant à une cellule isolée ou un organe isolé, comme peuvent être considérés les éléments monocellulaires que sont les leucocytes ou les bactéries.

Les expériences de Fargher et Gray, en 1921, nous donnent de bons éclaircissements sur cette question et en particulier sur les différents tartrates.

Il nous paraît intéressant de rassembler ces résultats dans un tableau récapitulatif concernant la toxicité de ces sels après intra-veineuses chez la souris.

Substances chimiques	100 parties d'eau à 18° dissolvent :	Dose mortelle en milligr. (par K.P.V.) de Sb.
Tartrate stibio-potassique .	7,2	5,7
Stibiotartrate d'ammonium	66	7,4
Stibiotartrate de sodium ..	91	9,5
Stibiotartrate de lithium ..	180	14,3
Ethyldiaminostibiotartrate.	4	1,85
Buthyl	238	15

Ce tableau nous montre aussi les solubilités aqueuses des différents sels et composés susnommés. Or on

y voit aussi que les degrés de solubilité et l'élévation de la dose toxique suivent des voies parallèles ; particularité sur laquelle nous ne voulons que fournir un aperçu, sans risquer l'essai d'une interprétation.

La teneur en potassium du tartre stibié a été ordinairement tenue comme sans intérêt. Pourtant, dans de nombreux cas, au cours des expériences sur un organe isolé elle apporte des sources d'erreurs appréciables qui, dans les études anciennes, ont peut-être, parfois, fourni matière à des méprises. Inversement, on a parfois tenu un compte trop grand de la base entrée dans la composition du tartrate et c'est ainsi qu'on a dit que tel ou tel autre symptôme était imputable au potassium ou au sodium, alors que, maintenant, on s'en aperçoit, il ne s'agissait que d'accidents d'intoxication par résorption.

ACTION SUR LES ÊTRES VIVANTS MONOCELLULAIRES

I. — LES BACTÉRIES.

Les recherches de Friedberger et Joachimoglu ont montré que, comme pour l'arsenic, les composés de l'antimoine trivalent sont plus actifs que ceux de l'antimoine pentavalent — c'est-à-dire, par exemple, le tartre stibié, plus que le pyroantimoniate.

Le vibron de Metschnikow est tué complètement et aussitôt par une solution de concentration égale à 0,008 gr. de ce corps par cc., sous forme de tartre stibié — 0,00005 gr. de métal par 1 cc. agissent encore et tuent ce germe en 24 heures. Par contre, le pyroanti-

moniate aide et accélère le développement du vibron lui-même, même en moins de 24 heures et à la concentration de 0,01 gr. d'antimoine par cc.

Moins nettement, mais identiques furent les résultats enregistrés par les expériences faites sur le staphylocoque. Par contre, la différence est impossible à mettre en évidence en ce qui concerne le bacille typhique. On a remarqué aussi qu'une souche de germes paratyphiques qui, par culture sur milieu nutritif riche en anhydride arsénieux, avait acquis l'immunité contre ce poison devenu sans action, avait obtenu, toutes proportions gardées, et à un degré très élevé, une résistance comparable, vis-à-vis de l'antimoine.

Friedberger, enfin, n'a pu obtenir, avec une solution à 0,5 % de tartre stibié, une action microbicide violente contre le virus de la vaccine et celui de la variole aviaire.

II. — LES LEVURES.

La fermentation par les levures n'est pas arrêtée dans une solution saturée de tartre stibié.

III. — LES PROTOZOAIRE.

Vis-à-vis de ce poison, ils sont très capables de résistance et à 17°, Neuhaus obtient les résultats suivants :

Tartre stibié %	Mort (en heures)
1	15
2,5	7 à 8
5	2 1/2

Avec des solutions plus étendues, on a observé une vivacité accrue dans l'animation de ces protozoaires, de l'espèce colpidienne, en particulier. Le tartre stibié possède en effet, vis-à-vis d'eux une très nette action stimulante et une accoutumance par accroissement progressif des concentrations en poison dans les solutions est apparue comme vraisemblable, d'abord, puis fut vérifiée. En effet, des Colpidiens accoutumés au poison par addition avec précaution, tous les quatre jours, dans la culture, restent vivaces après contact pendant trois heures avec une solution concentrée à 5 %, tandis que d'autres Colpidiens, non « Mithridatisés » y sont tous irrémédiablement tués.

Mais « l'immunité stibiale » des protozoaires n'est pas profitable à l'arsenic et ceux-ci, habitués au premier poison, restent, comme avant, sensibles au deuxième. Un mélange des deux poisons agit considérablement plus brutalement que ne le ferait la moyenne arithmétique des actions correspondantes de chacun des deux corps.

IV. — LES TRYPANOSOMES.

Sur l'action trypanocide de l'antimoine *in vitro*, considérons les chiffres mentionnés par le tableau suivant : Les recherches sont conduites de telle ma-

nière que : ou bien du sang non dilué (technique Mesnil et Brimont), ou bien le sang dilué et provenant d'un rat ou d'une souris infectés par des trypanosomes, soient mélangés avec une solution de stibiotartrate ou de pyroantimoniate. Le résultat fut net à observer et mettre en évidence par l'étude microscopique de Friedberger et Joachimoglu, par la constatation suivante : des rats injectés avec le même mélange sont restés sains ; les données du tableau ci-dessous le démontrent suffisamment.

Pouvoir trypanocide « in vitro ».

Espèces	Concentration des mélanges en		Perte de la vivacité après...
	Tartre stibié %	Sb. %	En minutes
Tryp. dimorphon. . .	0,5		1/2
Tryp. congolense . .	0,5		1/2
Tryp. Pecaui	0,5		10-15
»	2,5		1-2
—	4		1/2
Tryp. Lewisi	2,5		7
—	3		5
—	5		5
Tryp. ferox.	0,02		aussitôt
Tryp. Evansi	0,05		instantanée
—	0,05		1
Tryp. Evansi stibio- résistant	0,25		5
Tryp. Evansi stibio- résistant	0,5		instantanée
Tryp. Brucei	0,05	0,02	5
	Pyroantimoniate de potassium %		
Tryp. Brucei	0,022		Plus de 1 h. 1/4

Par le traitement des animaux atteints de trypanosomes, avec des doses insuffisantes pour entraîner la guérison, les parasites obtiennent contre ce remède une résistance certaine. Mais on a constaté que les parasites que l'atoxyl laisse indifférents sont *in vitro*, de même que *in vivo*, tout aussi réceptifs au tartre stibié. Là encore, on trouve une preuve de plus de la supériorité de l'antimoine trivalent sur la forme pentavalente du même corps.

Chez un animal vivant, les trypanosomes disparaissent du courant sanguin en quelques minutes, après l'injection de tartre stibié ou de lactate d'antimoine.

De même que le tartre émétique de potassium, le nouveau composé : l'émétique d'aniline a été essayé par nous et, ayant obtenu des résultats encourageants, nous croyons devoir le signaler à l'attention des observateurs. Préparé pour la première fois par Evans, sous forme cristalline, ce corps se présente sous forme de beaux cristaux blancs. Ces cristaux sont hydratés et renferment seulement 30,22 % d'antimoine. Ils sont solubles dans moins de sept fois leur poids d'eau, à la température de 15°.

EXPÉRIENCES.

Sur des cobayes infectés, ce médicament employé en solution aqueuse est injecté par la voie hypodermique. Il est à noter que, aussi bien par la voie utilisée que par la voie intra-musculaire, éprouvée également, nous n'avons jamais eu à déplorer d'accidents locaux. Les cobayes de 500 gr. supportent bien la dose de 2 ctgr. du produit en hypodermique. La dose

maniable d'émétique sodique ou potassique pour des cobayes de même poids ne serait que de 1 ctgr. 50. La dose de 3 ctgr., quand elle n'est pas mortelle, donne lieu un amaigrissement très marqué qui oblige à rapidement interrompre le traitement. La dose de 4 ctgr. est très toxique pour des cobayes de 500 gr. Les animaux infectés avec Tr. Evansi, T. Gambiense, T. Pecaudi ou T. Soudenense ont été traités, les uns avec notre produit, seul, les autres avec ce même médicament et, en association, avec le dérivé acétylé de l'atoxyl ou acétylarsinate de sodium mis en vedette par Ehrlich.

Trois cobayes infectés par T. Evansi, T. Gambiense, T. Pecaudi ont été traités avec l'émétique d'aniline seul. Ils ont reçu chacun à 3 ou 4 jours d'intervalle, cinq doses du médicament. Les trypanosomes, nombreux au moment où le traitement a été institué, ont disparu rapidement après la première injection et ils n'ont jamais reparu tant que durèrent nos observations (32 jours).

Quatre cobayes, pesant 550 gr., infectés : deux par T. Evansi, deux autres par Tr. gambiense, ont reçu chacun 4 doses d'émétique d'aniline et 4 doses du dérivé d'atoxyl. Les deux médicaments ont été administrés par la voie hypodermique en alternant et en laissant un intervalle de 3 jours entre les injections. Le dérivé acétylé d'atoxyl était employé à la dose de 2 ctgr. Les quatre cobayes sont guéris et les parasites ont disparu du sang.

D'autres expériences, complétant les nôtres, nous rapportent les faits suivants :

Six cobayes, du poids de 550 gr., infectés : 4 par T. Evansi, 1 par T. Pecaudi, 1 par T. soudenense, ont été traités avec le même médicament, mais n'ont reçu que 3 doses. Quatre de ces animaux sont guéris et les parasites ont disparu du sang. Les deux autres ont eu des rechutes ayant nécessité un deuxième traitement.

De même le Docteur Thirioux, en Afrique, a fait l'essai de ce médicament il y a déjà quelques années (été 1909) sur les populations noires décimées par la maladie du sommeil. Voici ses conclusions : l'émétique d'aniline est moins toxique (pour l'homme, comme pour le cobaye) que l'émétique de potassium. Ce Docteur a pu donner, en IV^{se} à des malades encore vigoureux, 25 à 30 ctgr. du médicament sans provoquer d'accidents, alors que le dérivé stibiopotassique identique ne peut être employé à plus de 12 ctgr. Ces fortes doses ne sont d'ailleurs par nécessaires pour obtenir de bons effets. En hypodermique, chez l'homme, on provoque avec l'émétique d'aniline des accidents locaux, de même qu'avec les émétiques de sodium ou de potassium. Peut-être pourrait-on administrer le dérivé stibio-aniline *per os*. Une dose de 15 ctgr. est nécessaire et suffisante pour faire disparaître chez l'homme, les trypanosomes du sang. Le Docteur Thirioux conseille l'emploi de 20 ctgr. chez les malades vigoureux et 10 ctgr. chez les cachectiques.

En outre, l'émétique d'aniline semble agir sur le liquide céphalo-rachidien plus rapidement que l'atoxyl. En effet, deux malades qui commencent à dormir ont vu disparaître l'hypnose après une injection

de 15 ctgr. Les résultats signalés ici, d'une part, et ceux fournis par nos expériences, d'autre part, sont satisfaisants mais seront-ils durables ?

CELLULES CANCÉREUSES

Nous fournissant une terminaison, un résumé de l'étude de Salmon viendra clore ce chapitre.

Les agents chimiques très divers, tels que l'acide oxalique, le iodure de potassium, le bichromate de potassium, les sels de strontiane, mis en présence de cancers de souris, n'ont pas apporté la stérilisation tumorale espérée. N'insistons pas sur l'influence des différentes préparations sur les tumeurs ainsi sensibilisées. Les unes sont retardées dans leur évolution, d'autres, au contraire, excitées. Mais, contrairement à ces inoculations positives, nous avons, dit cet auteur, obtenu l'inoculation négative avec un sel qui, à la dilution de 1/10.000, stérilise régulièrement et rapidement les tumeurs. En laissant en contact moins de trente minutes du cancer broyé (sarcome de souris ayant donné à la greffe 100 % de succès), dans une solution d'émétique d'antimoine, le produit de cette macération inoculé à la souris se résorbe très rapidement. A la dilution de 1/100.000, la solution n'agit plus ou très faiblement. Chez l'animal cancéreux, vivant, l'émétique n'a aucune propriété ni préventive, ni curative, même en injection, *in situ*, dans la tumeur. D'autre part, nous avons injecté à la souris en 4 ou 5 fois, raconte Salmon, du cancer conservé à la glacière dans la solution émétique au 1/10.000. Cette injection est bien tolérée. Plus tard, l'inoculation de

tumeur fraîche à ces souris préparées a été positive; on ne peut donc, par cette méthode bio-chimique, vacciner les souris contre le cancer.

On peut comparer la réaction des cellules cancéreuses à celle des trypanosomes sous l'influence de l'émétique *in vitro* et conclure que le mode d'action (directement caustique) *in vitro*, diffère totalement du mode d'action dans l'organisme animal (action thérapeutique à des doses très diluées).

Le Docteur Mondain a essayé cette action directement destructive de l'émétique d'antimoine sur des cancers humains. La solution au 1/10.000 a paru être bien tolérée par les tissus normaux, indolore, et donnant bon aspect aux plaies. Il s'agissait de cancers inopérables.

ANIMAUX INFÉRIEURS

Etant donné l'étude faite sur les êtres monocellulaires typiques (levures, bactéries, protozoaires), il est logique de penser à ce que donne l'antimoine sur les animaux inférieurs, pas exactement monocellulaires mais de constitution anatomique voisine.

Les ascaridés et les cestodes sont, semble-t-il, très sensibles au tartre stibié, comme il ressort aussi, aujourd'hui encore, du grand appel que l'on fait, à ce remède, en médecine vétérinaire, comme anthelminthique, en particulier chez les chevaux.

De quelle nature est cette action ? Le problème reste posé. De même, tout récemment, le tartre stibié s'est vu attribué une action efficace contre la douve du mouton et la trichinose.

CHAPITRE V

ACTION DU TARTRE STIBIE SUR LES ANIMAUX SUPERIEURS

TABLEAU CLINIQUE GENERAL DE L'EMPOISONNEMENT

EMPOISONNEMENT AIGU

1° *Poissons*. — Mellinger relate les observations faites par lui sur des poissons à qui il injecte, en sous-cutanée, 0,01 gr. de tartre stibié. Après une ou deux minutes, apparaît le vomissement de petits morceaux de viande absorbés quelques instants avant par ces animaux. Ces derniers sont agités, ouvrent les mâchoires, et vomissent par à-coups le contenu de leur estomac.

2° *Grenouille*. — Soloweitschyk décrit l'empoisonnement chez la grenouille de la façon suivante : Si on injecte la dose mortelle de 2 mgr. d'oxyde antimoineux sous la forme d'oxyde d'antimoine sodique, acide, en sous-cutanée, la grenouille, dès la fin de l'injection, se montre très excitée et réagit à la moindre excitation, très énergiquement. Après environ une demi-heure à 2 heures on observera, par accès, une

très vive tendance à vomir et à déglutir, si bien que, parfois, dans la gueule de l'animal, apparaît l'estomac, rouge, éversé. L'animal rejette une mucosité colorée souvent par du sang. Les accès se répètent, au cours d'une heure, plusieurs fois, aussi la grenouille présente-t-elle des signes d'épuisement, bien qu'elle soit encore en état de fournir une activité volontaire. La position dorsale qu'on lui inflige n'est acceptée qu'immédiatement avant la mort. Même avec une dose dix fois supérieure à la dose minima mortelle, la mort ne survient que vers la sixième ou même dixième heure qui suit l'injection. Le cœur reste rarement dilaté en diastole. On remarque aussi que la peau des grenouilles intoxiquées par l'antimoine (injecté en sous-cutanée) devient friable, gélatineuse, mais, pour obtenir ce fait, des doses inframortelles suffisent déjà. L'action est particulièrement nette aux extrémités, plus nette que sur le dos, même si le poison a été introduit dans les espaces lymphatiques de cette région. L'étude microscopique de cette peau montre tout l'épiderme entièrement détaché de son assise sous-jacente. La structure de la couche de Malpighi est modifiée.

3° *Lapin*. — Avec cet animal, l'action du tartre stibié est lente à apparaître, même pour des doses plus fortes. A la dose mortelle minima de 5 mgr. d'oxyde (sous la forme sodique-acide), on observe, seulement 15 à 16 heures après l'intervention, une vive inquiétude de l'animal. Il se précipite alors subitement par terre et se trouve être la proie de convulsions qui durent de 15 à 20 minutes. Puis respiration et contrac-

tions cardiaques s'affaiblissent et, peu après, la mort fait son œuvre. A l'autopsie, on trouve : vive congestion de l'estomac, de l'intestin. Veines mésentériques hypertendues par le sang. Même par injection intra-veineuse, on ne peut jamais produire qu'un empoisonnement à assez longue échéance, la dose minima mortelle employée dans ce cas étant de 0,01 à 0,02 gr. de tartre stibié par K.P.V. On constate une forte chute du poids au cours des 2 ou 3 premiers jours, puis la mort gagne la partie, aidée par la paralysie du centre respiratoire. Massoin a montré que des doses plus fortes accélèrent l'issue fatale.

Intra-veineuses de tartre stibié chez le lapin.

Poids vif en grammes	Tartre stibié en grammes par K.P.V.	Résultats
1.320	0,007	Aucun phénomène.
1.277	0,01	—
1.620	0,01	Meurt après 36 heures.
1.315	0,0135	Meurt après 24 heures.
1.800	0,015	Meurt après 15 à 20 heures.
1.700	0,02	Meurt après 9 h.+convulsions.
1.300	0,03	Meurt après 10 h.+convulsions.
1.400	0,045	Meurt après 75 minutes.
1.791	0,06	Meurt après 75 minutes.
1.800	0,1	Meurt après 50 minutes.
1.780	0,25	Meurt après 25 minutes.

Pour des lapins plus gros, les chiffres sont bouleversés, mais le résultat fondamentalement reste le même. Si la quantité, poussée en IV^{se} dépasse la dose

minima mortelle, et cela à différentes reprises, c'est-à-dire, fractionnée, alors, d'après Michiels, le mécanisme de la mort serait tout autre. En effet, il faut chercher la cause de la mort soit dans l'abaissement de la pression sanguine, soit plutôt dans les convulsions d'origine centrale.

4° *Chien*. — Après l'injection IV^{sc} de 30 à 50 mgr. d'oxyde antimonieux sous la forme de tartrate antimonique sodique, apparaît bientôt un abattement et aussi la faiblesse de l'animal, très nette presque dès le début va en croissant jusqu'à la mort. Le vomissement ne survient que longtemps après l'injection. La respiration se montre très superficielle et les contractions cardiaques de plus en plus faibles, le plus souvent des selles fluides et sanguinolentes sont évacuées. Habituellement, la mort est précédée de phénomènes convulsifs de la musculature. L'animal entre dans la phase des symptômes de paralysie circulatoire. L'état du corps correspond à celui décrit pour le lapin. On observe aussi des contractions spasmodiques (Nobiling et Fröhner). Grimm décrit une augmentation de la sécrétion salivaire. De fortes doses, en IV^{sc} (0,7 gr. de tartre stibié pour un gros chien) entraînent le collapsus sans que soient observés le vomissement ou la diarrhée, c'est pourquoi, d'après Campbell, l'autopsie peut être muette parfois.

5° *Moutons, porcs, chevaux*. — Chez le mouton, l'empoisonnement se traduit par une respiration pénible, un pouls rapide, une grande torpeur, et de fréquentes émissions de fiente. Chez le porc, on observe : flot de salive, vomissements, diarrhée, inappétence,

soif et stupeur. La mort survient dans des crises convulsives cloniques. Pour le cheval, on décrit : tremblements, respiration pénible, pouls faible et accéléré, émissions de salive et de larmes, diarrhée, polyurie, vacillement, vertige, toux, transpiration. Par des empoisonnements plus sévères, ont été provoqués les symptômes : coliques, convulsions, paralysie de l'arrière-main.

6° *Homme*.— L'action du tartre stibié sur cet être vivant ne peut être extraite, évidemment, que de la description de quelques cas d'empoisonnements accidentels ou volontaires, par suicide. On note : flot de salive, nausée, vomissements, torpeur des membres, céphalalgies, en particulier ; après absorption de solutions faibles du produit, on peut voir aussi de la diarrhée. Une très forte administration entraîne les évacuations buccale et diarrhéique. Des doses plus faibles ne produiront que le vomissement. Pourtant, avec de très fortes administrations, le vomissement peut manquer. Les doses mortelles du médicament, après administration *per os* ne sont pas à retenir chez l'homme, comme d'ailleurs chez tous les animaux qui peuvent vomir, puisque, en général, la plus grande partie du poison est expulsée par le vomissement. Après injection, dans une veine, du poison apparaissent des symptômes identiques à ceux fournis par l'ingestion de ce même toxique. Dans un cas minutieusement rapporté par Christopherson et Gloyne, sur un condamné à la « chaise électrique » à qui on aurait laissé la vie sauve s'il était sorti indemne de l'expérience, l'injection de 0,85 gr. de poison dans la

veine, fit sortir les faits suivants : tremblements, céphalée, douleur à la poitrine, toux sèche, petite, nausée, vomissement, diarrhée. La mort apparut 12 heures après. A l'autopsie on relève des modifications de dégénérescence du foie et de l'épithélium des tubes rénaux. Taylor place comme symptômes secondaires de l'intra-veineuse de ce produit : la toux, vomissement, diarrhée, accompagnés d'une rigidité de la musculature du cou et des épaules. Des convulsions dans les bras et les jambes parfois, des accidents tétaniformes violents ont été décrits aussi.

Dans plusieurs cas, après l'administration de grosses doses de poison, on a observé dans la gorge et sur les parties visibles de la peau, des éruptions de pustules assez voisines, par leur aspect, de celles qui signent la « vaccine » de nos animaux domestiques.

EMPOISONNEMENT CHRONIQUE

1° *Grenouille*. — Soloweitschyk a, par injections quotidiennement renouvelées de 0,25 mgr. de l'oxyde (sous forme de tartrate stibio-sodique) dans les espaces lymphatiques d'une grenouille et pendant 8 jours, provoqué une intoxication chronique de cet animal et a brossé de cette scène clinique le tableau suivant : « Déjà au premier jour les mouvements de l'animal, très vifs au début, deviennent plus calmes, mais la grenouille réagit encore aux excitations, très rapidement, avec susceptibilité. En outre, il signale le vomissement de quelques mucosités écumeuses. A partir du quatrième jour, l'animal devient nettement stu-

péfié et supporte la position sur le dos pendant un temps plus long. Au neuvième jour, la grenouille, fortement épuisée, est encore capable de quelques mouvements volontaires très lentement exécutés, avec des membres en extension complète. Vers le milieu de ce jour, elle fait essai, violemment, de vomir, mais sans succès, puis la mort la surprend ainsi ». On voit alors le cœur dilaté, en diastole et des excitations mécaniques provoquent encore, dans les premières minutes de très faibles contractions de cet organe. Tout le tractus intestinal est remplie d'une boue sanglante. Le foie très congestionné porte à sa surface des ecchymoses. Les muscles des pattes sont très anémiés.

2° *Souris*. — D'après Kolle et ses élèves, les souris après injection sous-cutanée d'une suspension huileuse d'antimoine métallique ou de trioxyde d'antimoine meurent en plusieurs semaines. De semblables découvertes furent faites par Yorke et Blacklack dans leurs recherches pour la guérison des trypanosomiasés, sur les rats, lapins, chiens et même un âne.

3° *Lapins*. — Chez des lapins de 2 kgs environ qui, pendant 215 jours, avaient reçu 3,65 gr. de poison, Pouchet a observé vers la fin de la durée de son expérience patiente, de la parésie du train postérieur et des « excoriations rouges » sur la peau, ne voulant leur attribuer le nom de pustules. Ces animaux avaient dû recevoir presque 200 gr.

Soloweitschky, chez un lapin de 1.350 gr., par injections quotidiennes, sous-cutanées, de stibio-tartrate sodique, à la dose variant entre 0,5 et 10 mgr., a obtenu, en 20 jours, un empoisonnement mortel et pose

comme essentielles, remarquables, une diminution de l'appétit ainsi que de vives diarrhées. Michiels décrit comme empoisonnement subchronique, en une seule injection IV^{re} de 12 à 15 mgr. de produit par K.P.V., un abattement croissant des animaux, un ralentissement de la respiration, une diminution parallèle du volume respiratoire, de même que de l'albuminurie avec cylindrurie. Il n'observe pas d'accès diarrhéiques.

4° Chien. — L'empoisonnement chronique se manifeste (Soloweitschyk) ainsi : un animal de 4 kgs reçoit en injection sous-cutanée, de 0,01 à 0,03 gr. de l'oxyde antimonié, sous forme de stibiotartrate sodique, tous les trois jours. On note essentiellement : abattement, prostration, refus de boisson et de nourriture, évacuations intestinales abondantes, liquides, devenant sanguinolentes par la suite. Au 15^e jour, les chocs cardiaques deviennent faibles, et très lents. On n'en compte plus que 15 à 20 par minute. La respiration prend le type de Scheynes-Stoks et l'animal s'achemine lentement vers la fin, malgré l'entretien artificiel de sa fonction respiratoire.

5° Homme. — Dans l'empoisonnement chronique, par administration poursuivie, per os, de tartre stibié, les phénomènes relatifs au tractus digestif conduisent toute la scène clinique. Loin derrière on signale, en général, faiblesse et amaigrissement.

Zabel et Schrumpf, avec certitude, englobent dans les empoisonnements par l'antimoine, les symptômes de la maladie rencontrée chez les employés d'imprimerie et les typographes. Il faut dire pourtant que les

deux conditions qui ont guidé les deux créateurs de ce diagnostic différentiel à l'égard de l'empoisonnement par le plomb, — c'est-à-dire diminution des globules blancs du sang, et de la pression sanguine, — peuvent se rencontrer, d'après nos connaissances plus modernes, dans la période de début de l'intoxication même par le plomb. Parmi les deux recherches sur le lapin, apportées comme preuves de leur opinion, il en est une à dégager. Il s'agit d'un animal qui pendant 9 jours a reçu 0,5 gr. d'oxyde antimonié (sous forme de tartrate stibio-sodique) et refuse, à la fois, boissons et nourritures diverses et qui, en trois semaines perd les deux tiers de son poids. Dans une autre expérience, un lapin reçut pendant 12 jours 0,2 gr. de pentasulfure d'antimoine par jour. Le nombre des leucocytes descendit à une valeur qui se situe à la limite inférieure de celle des lapins normaux.

Dans la thérapeutique par le tartre stibié, en IV^{es} on observera des troubles néphrétiques et un accroissement dans le sang de l'azote résiduel.

Christopherson et Gloyne décrivent, après injections prolongées longtemps, de poison, en particulier chez les individus à peau très pigmentée, un état bizarre qu'eux-mêmes appellent l'« état de peau d'oie ». En outre ils signalent, chez presque tous ces individus, une forte tendance à présenter une particulière rugosité de la peau. Chez un nègre, qui depuis longtemps avait été préparé, accoutumé, on a observé l'apparition d'une leucodermite. Jamieson, à cause de son action stimulante, sur les glandes sudorales, place le tartre stibié à côté de la pilocarpine. Comme lé-

sions, après intoxication chronique, on est d'accord pour décrire une altération dégénérative, principalement du foie. Sur l'étude histologique, après empoisonnement, Caillol de Poncy, Livon, attirent l'attention, comme nous l'avons dit déjà dans un précédent chapitre, sur la grande ressemblance de l'image avec celle constatée dans les empoisonnements par l'arsenic.

DE L'INJECTION INTRA-VEINEUSE DU TARTRE STIBIÉ

Il est classique aujourd'hui de préconiser l'émétique en injections intra-veineuses dans le traitement de certaines affections parasitaires du chien. Son emploi est conseillé sans réserve quand on parle du traitement de la leishmaniose canine, quoique, plus récemment, les regards se soient tournés vers les dérivés organiques de l'antimoine tels que le pentastib et surtout l'anthiomaline. Dans une étude très documentée de la strongylose cardio-pulmonaire du chien (Cuillé et Darraspen, *Revue générale de Médecine vétérinaire* du 15 déc. 1930) on lit également : « L'émétique en solution au vingtième, à la dose de 3 cc., tous les jours, pendant 15 jours, est un médicament sans danger ». Cependant les vieux auteurs marquaient au moins une hésitation. Par exemple: Kauffmann, dans l'édition de 1892 écrivait : « Les animaux malades sont en général plus impressionnés par l'émétique que les animaux sains », et ailleurs : « Avec des doses moyennes, le poulx subit les mêmes variations que le jeu du cœur : il s'affaiblit à tel point qu'il devient quelquefois presque imperceptible ».

Le tartre émétique agit sur les yponosomiasés par injections intra-veineuses, en 5 minutes, alors que l'arsenic demande quelques heures pour fournir le même résultat. On présume donc, pour expliquer cette rapidité de l'action, l'intervention d'un agent intermédiaire. Mais, malheureusement, aux doses thérapeutiques efficaces de dix à trente centigrammes, on note souvent des accidents que nous étudierons dans un instant.

Nobiling a souvent et longtemps cru que le tartre émétique agissait par son atome de potasium et non par celui d'antimoine, tant était forte pour lui, ainsi que pour les biologistes de son temps, l'idée de la toxicité du potassium. Pourtant, en glanant dans la littérature de son temps, c'est-à-dire du siècle dernier, on pourrait reconnaître et classer comme effets de la résorption tels détails, vus, à travers le fouillis des symptômes liés aux violentes lésions gastro-intestinales, ou rénales ou hépatiques, et attribués à l'intoxication chronique et la cachexie stibiées. Mais sans les travaux récents, il serait impossible de discerner ce qui revient à l'inanition, et à l'infection microbienne des ulcères intestinaux.

TOXICOLOGIE

Types d'agonies après injections intraveineuses : Les convulsions citées par les auteurs sont celles dues aux doses plusieurs fois mortelles, mais Michiels a noté des convulsions légères, passagères, courtes, pour la dose minima mortelle elle-même, et qui s'effacent sans rien modifier, apparemment.

Expérience. — Lapin de 2.100 gr., tension : 9 cm. de mercure (manomètre en U), injection dans la jugulaire de 16 ctg., c'est-à-dire 6 fois la dose mortelle, de tartre émétique. 10 minutes après, la tension descend à 7 1/2 cm., quelques secondes plus tard elle remonte à 11 cm. et on note de légères convulsions. Puis 15 à 20 secondes après, elle revient à 7 1/2 cm. et est suivie de légères convulsions avec une tension égale à 12 cm. et ainsi de suite trois fois encore. Donc de petites convulsions peuvent passer sans rien changer apparemment aux fonctions respiratoire et circulatoire.

Parfois on se trouvera en présence de convulsions bien plus violentes, entraînant la paralysie du centre respiratoire, sans affaiblissement circulatoire. L'asphyxie banale fera alors son œuvre : vasoconstriction, pouls pneumogastrique, coupé par l'atropine ou la respiration artificielle. Deux fois, Michjels a vu revenir la respiration spontanée après quelques mouvements, artificiellement entretenus et même, la dernière fois, elle était très suffisante pour maintenir la vie, mais d'un rythme extraordinaire pour un lapin : lente, forte, expiration brusque et bruyante. Elle s'est maintenue jusqu'à la mort survenue par hypertension graduelle.

L'autre fois, elle était insuffisante et obligea l'expérimentateur à effectuer des mouvements artificiels.

Donc, selon son intensité, le choc convulsif attaque d'abord le centre respiratoire transitoirement ou irrémédiablement. Après les convulsions graves, la tension peut encore se maintenir. Il nous est arrivé de

voir deux convulsions successives : la première, dit l'auteur, tuant le centre respiratoire, et on a à peine le temps de voir ce qui se passe et de faire la respiration artificielle, la tension toutefois reste bonne, que la deuxième éclate, tuant, cette fois aussi, la circulation. Dans les trois convulsions partielles relatées précédemment, ce fut chaque fois le centre respiratoire qui fut atteint sans trouble du centre circulatoire. Le plus souvent, les atteintes portées aux deux centres se rapprochent, se confondent même. Il survient une série convulsive de 1 à 3 minutes, et l'animal reste inerte. Lorsque la convulsion a abattu le centre circulatoire, c'est la « convulsion mortelle ».

Le phénomène survient, inattendu, sans prodromes, au milieu du calme général et parfois, s'il survient pendant l'intra-veineuse, on est tenté de l'attribuer au choc de l'injection mais aucune limite nette n'a pu être indiquée pour ce processus : aussi bien quelques minutes que quelques heures après l'intra-veineuse. Parfois le seul fait d'exciter l'animal (le prendre par les oreilles, l'attacher sur la table) provoque le déclenchement de la crise, pouvant être très grave. Brusquement l'animal semble pris d'angoisse, commence à crier, se débattre, comme pour une douleur simple. Le cri devient perçant puis l'animal s'éteint dans un spasme général avec de grandes secousses qui durent 1 à 3 minutes. Après cela, l'animal se relâche; il ne paraît ni asphyxié, ni livide, mais les mouvements respiratoires sont remplacés, au niveau du flanc, par les mouvements péristaltiques violents de son intestin, du cæcum en particulier. Le cœur bat encore et

on attend le réveil, signalé par quelques fortes inspirations, mais plus aucun mouvement de révolte organique vitale ne se manifeste et l'asphyxie, en quelques minutes, fait son œuvre, puis le cœur ralentit son rythme et s'arrête enfin, sans qu'aucun spasme ou mouvement des pattes ne se soit fait enregistrer. Ni l'excitation, ni les pincements, ne provoquent plus aucun réflexe.

De cette mort, examinons les différentes phases et fonctions :

a) *Respiration*. — L'insuffisance respiratoire est-elle la cause convulsive ? Or la respiration reste à peu près normale, au moins suffisante, jusqu'au moment des convulsions. En outre, l'animal crie énergiquement, et les cris même devraient lever la menace d'asphyxie débutante. Les muqueuses conservent leur belle couleur et le sang artériel restant vermeil, tout se passe comme pour la respiration normale. La courbe circulatoire reste normale et calme, avant toutes convulsions. Donc, il faut écarter l'angoisse asphyxique comme cause convulsive. Quel est alors l'effet de cette convulsion ? Le centre respiratoire semble foudroyé, les muscles sont encore tétanisables par faradisation, mais plus aucun effort du diaphragme, du thorax, du nez (souvent le dernier témoin) n'aura lieu. Toute l'asphyxie aiguë passera sans réveiller la réaction. Aucune manifestation de conscience, d'angoisse, de douleur, ce n'est donc pas seulement le nœud vital mais le cerveau qui est mort.

b) *Circulation*. — Il ne reste donc comme hypothèse, que celle qui fait porter à cette fonction toute la

responsabilité de la cause convulsive. Mais la chute de la pression sanguine n'est pas provoquée par un relâchement de l'énergie du cœur, car la compression de l'aorte postérieure (chez une lapine) fait remonter cette pression. Michiels, chez cette lapine, à qui il avait injecté lentement 0,16 gr. de tartre stibié, constate que le cœur, mis à l'appareil de Langendorff continue à battre, malgré qu'il ait été enlevé depuis un certain temps, alors que la pression sanguine était tombée presque à une valeur nulle. Cette chute de pression doit dès lors être rapportée à un affaiblissement des vaisseaux. Du fait fondamental qu'aucune dose d'adrénaline ne peut faire remonter cette pression, Michiels en conclut que la cause est à rechercher, non pas dans les vaisseaux eux-mêmes, mais dans un affaiblissement des centres vaso-moteurs. Certains voient comme explication, la carence de l'adrénaline dans la circulation.

Pour Soloweitschyk, dont nous avons relaté les expériences sur la grenouille, il s'agirait d'une paralysie par le poison des centres excitomoteurs endocardiaques, intrinsèques.

Qu'il s'agit en outre d'une action directe sur le cœur, ceci, Giannuzzi a voulu le montrer par ses recherches avec des grenouilles chez lesquelles tout le système nerveux central avait été détruit avant l'empoisonnement. Les cœurs prélevés sur des grenouilles intoxiquées au tartre stibié battent, à la température de 40°, moins fortement que ceux des animaux restés indemnes, non stibiés. Avec des cœurs isolés, Schœn a montré que pour des concentrations d'émétique,

d'au moins 1/4.000 d'antimoine, en solution, il apparaît une chute progressivement croissante et une augmentation de la teneur en calcium du liquide alimentaire perfusé et l'arrêt de l'action du poison. En outre, les cœurs accoutumés par avance au poison, présentent une réceptivité accrue vis-à-vis du strophantus. Ceci a été expliqué par un déplacement de la proportion en cations, en faveur du potassium augmentant la sensibilité pour le strophantus.

Sur un poumon isolé de cochon d'Inde, Busquet a trouvé, par la circulation perfusante des vaisseaux pulmonaires avec du sérum de Locke additionné à 0,02 puis 0,1 % de tartre stibié, une diminution de la quantité de liquide s'écoulant par les voies veineuses de ce poumon. Donc pour lui, la crise convulsive prend son origine dans le fait que le poison provoque une contraction des vaisseaux pulmonaires, créant ainsi un déséquilibre dans les échanges respiratoires au niveau de l'organe, et réalisant par là même les conditions favorables de l'asphyxie et de l'intoxication carbonique du centre respiratoire bulbaire, dont d'ailleurs, les symptômes sont assez ressemblants de ceux énumérés plus haut.

Les dégâts relatés, concernant la respiration et la tonicité des vaisseaux, les paralysies des membres que l'on constate dans l'empoisonnement chronique des êtres à sang chaud, en outre, le fait important que la grenouille perd la faculté de mouvements volontaires alors que les muscles, pendant assez longtemps encore, répondent à l'excitation directe ou indirecte, tout cela donc montre que dans l'intoxication stibiée, le

•

système nerveux central partage fortement la même douleur. Chez des grenouilles, fortement imprégnées par le poison, les centres réflexes sont progressivement paralysés, sans agitation précurseuse et, malgré de graves empoisonnements par injection intra-veineuse de tartre stibié, on n'est pas parvenu chez le lapin à mettre en évidence un sensible changement de l'excitabilité réflexe : réflexe cornéen en particulier. Michiels fit l'expérience suivante : il place une électrode dans l'hémisphère encéphalique droit d'un lapin, et n'obtient aucun changement d'excitabilité de l'écorce cérébrale, même après inoculation intra-veineuse de la dose douze fois mortelle. Que l'excitabilité réflexe ne soit pas changée par la présence du poison amena Michiels à cette conclusion : que les convulsions par l'antimoine tirent leur origine de la zone moyenne du cerveau.

Enfin, et un peu en dehors du sujet qui nous occupe, je ne crois pas inutile de citer l'observation suivante :

Chien de 7 ans, format fox-terrier, atteint de « bouton d'Orient ». Il reçoit une fois par semaine une piqure en intra-veineuse à la saphène, de 5 centimètres cubes d'une solution d'émétique à 1 %. Après quatre semaines, les lésions sont pratiquement cicatrisées, mais, pour consolider la guérison, une dernière injection, identique aux précédentes, est pratiquée, mais une demi-heure après le chien meurt. Ce fait, probablement exceptionnel, donne pourtant à réfléchir. Du reste, si depuis les exagérations de l'école de Broussais l'émétique, type de « contro-stimulant » est un

médicament déchu, c'est parce qu'on avait bien vu déjà, et tous les formulaires le répètent depuis, qu'il est dangereux chez les vieillards (il vaudrait mieux dire, à mon sens, chez les cardio-rénaux).

D'autre part, l'injection dans la veine d'émétique est délicate, en raison de la causticité extrême du produit. Une injection mal faite équivaut à un désastre. Et même avec une ponction correcte de la veine, il faut toujours craindre, au moment du retrait de l'aiguille, que quelques gouttes irritantes fusent dans la péri-veine, d'où engorgements fâcheux, consécutifs.

En médecine humaine, et particulièrement en thérapeutique coloniale, on a pris coutume de substituer à l'émétique les complexes antimoniaux organiques dont on dispose largement aujourd'hui. Leurs solutions sont bien tolérées localement, la marge de toxicité est reculée. C'est toujours à eux qu'on s'adresse pour traiter les cas de Kala-azar, de leishmaniose cutanée, de bilharziose. Il semble qu'en vétérinaire, en médecine canine au moins, il serait sage d'en faire autant.

Pour les gros animaux, surtout quand on pratique la médecine d'effectif, la question prix peut malheureusement devenir prohibitive.

CHAPITRE VI

LE CYCLE DE L'ANTIMOINE

1° RÉPARTITION

Les plus anciennes parmi les recherches effectuées dans la première moitié du siècle passé sur la dispersion de l'antimoine dans le corps, ne peuvent être prises ici en considération détaillée. Elles sont clairement exposées dans les ouvrages de Orfila et Taylor d'où nous avons extrait, ou plutôt glané cet article.

On ne peut se défendre de l'impression de chaos, de confusion dans lesquels se trouvaient plongés les premiers chercheurs. La lecture de ces ouvrages laisse entrevoir les méprises des auteurs pour qui la cause devenait, à leur insu, parfois, l'effet ou inversement, car ils ont mis au premier plan des faits qui n'étaient que la résultante d'autres données physiologiques ou pathologiques, classées en second plan pourtant, par ces observateurs. De même esclaves des préjugés reçus de leurs ancêtres et dont ils n'avaient pas su se défaire, ils professent encore la vieille conception suivant laquelle les poumons et les os devaient être les organes où la machine animale venait déverser son crassier et tout le déchet résultant de son fonctionne-

ment. Plus loin, il faut soupçonner la pureté chimique des réactifs souvent utilisés en grande quantité. Ainsi il y aurait à expliquer le fait que jamais ne fut retrouvée par la suite, la concentration étonnante en antimoine constatée auparavant dans les tissus gras d'animaux intoxiqués.

Expériences. — Orfila a pu, chez un chien moyen auquel il avait injecté 0,4 gr. de stibiotartrate par voie hypodermique, constater qu'une heure après il n'y avait pas trace de poison dans le sang, alors que le foie en décelait une proportion considérable.

Par un chemin moins direct, Masoin arrive au même résultat — que l'antimoine disparaît vite du sang. Il injecte en IV^{se} à un lapin, une dose presque mortelle. Mais, seulement trente secondes après, s'il remplace le sang de cet animal, aussi complètement que possible par le sang d'un lapin sain, en aucun cas il n'a réussi à sauver l'intoxiqué ou bien seulement à maintenir plus longtemps en vie, par cette intervention, l'animal de l'expérience, par rapport aux animaux de contrôle, ayant été empoisonnés eux aussi par la même dose mais n'ayant pas subi ce « lavage » de la circulation sanguine. Si on expérimente avec une dose quatre fois mortelle, la mort alors survient plus lentement que chez l'animal de contrôle. Toutefois si le remplacement du sang est entrepris seulement 12 minutes après, alors aussi, dans ce cas, la mesure prise restera sans effet chez les animaux intoxiqués à la dose quatre fois mortelle. De façon correspondante, on a constaté que : le sang de lapins intoxiqués par de fortes doses de tartre stibié par voie veineuse, et réin-

jecté à d'autres lapins par la même voie, n'agit mortellement que s'il a été prélevé très peu de temps après l'injection-empoisonnement. Masoin conclut de ces faits que la dose minima mortelle est presque instantanément fixée par les tissus, tandis que les doses plus fortes disparaissent du sang dans un temps très court mais appréciable pourtant. Le tableau ci-après montre la répartition du poison en détail dans les différents organes, d'après les recherches de Chittenden et Blake et que nous avons relevées dans leur texte. Les chiffres correspondent, pour 100 gr. d'organe frais, aux doses de poison en mgr et les résultats sont ceux obtenus chez le chien, le chat, le lapin. Sur les détails de l'expérimentation, les remarques suivantes qui précèdent leurs conclusions, nous apportent des éclaircissements. Il en ressort que la principale partie du poison se retrouve dans le foie. Mais il a été signalé aussi, chez le lapin, après empoisonnement par absorption per os d'une dose rapidement mortelle, que l'essentiel du produit ingéré se logeait dans l'intestin. Le poison, en outre, était décelable dans le foie et les reins seulement. Dans les premières heures de l'empoisonnement, le rein est proportionnellement plus riche en toxique que le foie. Plus tard, si l'intoxication dure des jours ou des semaines, la proportion change de sens, à mesure que la teneur du foie en antimoine augmente. Dans les cas aigus, le poumon et le foie en sont dépourvus. Dans les cas chroniques, on ne peut déceler qu'une quantité bien restreinte du poison, ce qui ne veut pas dire que ces organes n'en contiennent pas davantage. En effet, plus

récemment, par des études toxico-chimiques, a été démontrée l'oxydation et le dédoublement du poison en produits non dangereux pour les tissus.

Dans le système nerveux central, Ciechanowsky n'a pu, dans aucune condition, trouver la présence du poison.

Nomenclature du tableau ci-après. — Répartition du poison dans les différents organes et tissus du corps avec conditions variables :

1. Chat, 0,12 gr. de stibiotartrate en sous-cutanée, mort en 2 heures.
2. Lapin, 0,082 en 3 fois, mort en 22 heures.
3. Chat, 0,15, mort après 4 h. 1/2.
4. Lapin, 0,88, en 2 doses en s.-c., mort en 4 heures.
5. Lapin, 0,24 en 2 doses, rectale, mort dans la nuit.
6. Chien, 0,76, en petites doses per os mort en 17 jours.
7. Chien, 2,073 gr. en petites doses per os, mort en 17 jours.
8. Lapin, 2,34 gr. en touf, per os, mort en 17 jours.
9. Lapin, 1,08 gr. trioxyde de Sb. per os, mort en 17 jours.

Pouchet, également, dans ses expériences, en arrive aux conclusions suivantes, qui apportent une idée de plus :

1° l'action toxique de l'antimoine, ainsi que sa localisation, ne commencent à se montrer qu'à une dose élevée, relativement aux doses correspondantes d'arsenic,

2° que la localisation de l'antimoine est bien différente de celle de l'arsenic,

ORGANES	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Foie	12,21	2,38	4,03	2,40	2,96	5,85	5,24	9,60	2,28
Cerveau	2,18	2,22		3,63	4,40	1,51	0,50	traces	traces
Cœur						0,66	traces		traces
Poumon	2,18	1,47		1,93	traces			2,22	
Reins	1,25	5,21	1,72	6,34	1,92	2,15	0,12	7,40	traces
Estomac, intestin.....		2,04		0,92	15,30				
Gros intestin.....					3,05				
Muscles	0,9	0,66		0,45	1,11	1,06	0,45	0,91	0,9
Glandes salivaires.....						2,27			
Rate						0,8			
Os						0,23			
Sang.....						0,15	traces		
Testicules						traces			
Pancréas						traces			

3° que dans les mélanges des deux toxiques, le poison qui nous occupe, loin de diminuer le pouvoir toxique de l'arsenic, semble au contraire le soutenir et même l'accroître.

Expériences. — Dans l'espace de 50 jours, un lapin pesant 1.095 gr. absorbe, par doses de 5 mg., trente rations d'émétique, soit, en totalité, 150 mg., représentant 54 mg. de poison pur. Au bout de ce temps, il est sacrifié. La recherche de l'antimoine n'a permis d'en retrouver une proportion appréciable que dans l'appareil digestif. La peau et les poils (150 gr.) n'ont fourni qu'un indice d'anneau, à peine visible dans l'appareil de Marsh.

Un autre lapin, du poids de 1.620 gr. absorbe, dans l'espace de 116 jours, soixante-dix rations de 5 mg., soit en totalité, 350 mg. d'émétique, représentant 126 mg. de poison pur. Les résultats, un peu plus accentués que les précédents, sont les mêmes. La presque totalité de l'antimoine localisé se retrouve dans le tube digestif; une trace dans la peau et les poils, et rien dans les autres organes, notamment les os, à l'opposé de ce que pouvaient écrire Orfila et Taylor.

Un autre lapin, du poids de 1.225 gr., absorbe dans l'espace de cent trente-deux jours, 400 mg. d'émétique, soit 144 mg. de poison pur et nous fournit les mêmes résultats.

Trois lapins, pesant respectivement 2.000 gr., 1.960 gr., 1.890 gr., ont été mis en expérience pendant une durée de deux cent quinze jours. Durant ce temps, ils ont absorbé successivement 80 rations de 5 mg. et 25 rations de 10 mg. et 24 rations de 50 mg., et, pour finir, 18 rations de 100 mg. d'émétique, soit, au total, 3,650 gr. de médicament composé, renfermant 1,314 gr. de poison pur. Les animaux ont augmenté de poids (de 200 à 300 gr. chacun) mais, dans les derniers jours ils présentent de la parésie du train postérieur, perdent leurs poils, restés cependant très brillants et présentent, disséminés sur la peau, des plaques rouges et excoriées.

A l'autopsie, tous les organes sont normaux. On note seulement une dureté toute particulière des matières contenues dans les intestins. Elles sont fortement concrétionnées et présentent, en certains points des arêtes ou des pointes aiguës perforant, sous l'in-

fluence du moindre effort, la tunique intestinale, dont la solidité normale paraît diminuée. Les organes de même espèce ont été réunis pour la recherche du poison. Seuls les organes digestifs (1.355 gr.) ont révélé la présence d'une assez notable proportion de drogue. Les os plats (294 gr.) ont donné un anneau faible. Les os longs (126 gr.), les reins (32 gr.), les foies (121 gr.), les peaux et les poils (900 gr.), les muscles (3.295 gr.), ont fourni un anneau encore plus faible que le précédent. Les cœurs et les poumons 51 gr., le sang 60 gr., ont répondu par un résultat complètement négatif.

Ces mêmes résultats, au point de vue de la symptomatologie, ont été observés par nous sur un chien traité par l'antimoine contre la leishmaniose et chez lequel, en outre, les manifestations cutanées et nerveuses — paralysie du train postérieur — ont été rendues plus précoces par l'addition d'une faible proportion d'arsenic à la médication stibiale. Cette association nous a permis de suivre l'évolution de troubles gastro-intestinaux rapidement graves.

D'après Pouchet, même dans des cas semblables à celui que nous relatons personnellement, la localisation et la répartition du poison stibié ne sont pas modifiées. Le cerveau, la moelle, les muscles, le foie, renfermeraient de l'arsenic, mais pas d'antimoine. La peau, les poils, par contre, contiennent une proportion assez notable d'arsenic et une quantité d'antimoine plus considérable que la précédente. Les os renferment de l'arsenic et des traces d'antimoine. Le tube digestif inversement ne récite qu'une trace d'arsenic mais, et de beaucoup, la plus forte proportion d'antimoine.

L'administration simultanée d'une substance médicamenteuse active, dans l'espèce le bromure de potassium, paraît modifier, d'une façon très notable, et la symptomatologie de l'intoxication et la localisation des substances toxiques. Malheureusement, par manque de temps, je laisse à d'autre le soin d'en éclaircir le mécanisme.

De même, nous ne ferons que citer, pour mémoire, les résultats dignes d'intérêt et de perfectionnement dans l'avenir, que l'on obtient avec les associations des dérivés stibiés et les corps nouveaux que nous procure la chimie moderne, tels que le 205 et le 309. (Dubois, *Ann. Soc. belge de Méd. trop.*, mars 1931, p. 3; juin 1931, p. 131). (Dubois, *Ann. Soc. belge de Méd. trop.*, août 1931, p. 275).

Cloetta se réfère à l'analyse du cerveau et du foie d'un jeune chien qui, pendant plus de quatre mois, avait reçu des doses croissantes de stibiotartrate et enfin avait succombé à l'empoisonnement. Pour 100 gr. d'organe, il trouve : dans la cervelle : 68 mg. et 47 mg. dans le foie, de poison pur. Brümmer décela, après avoir fait consommer une autre combinaison complexe de l'antimoine trivalent, la principale quantité de poison déposée dans le foie. Une dose notable se trouvait dans la rate. La cervelle ne contenait qu'une quantité très faible de poison. Il ne s'est, malheureusement, pas occupé des autres organes. Poppe, chez des oies, après absorption chaque jour de 1,5 gr. de trisulfure d'antimoine cristallisé, pendant cinq semaines, a trouvé dans les foies de ces animaux, entre 1 à 5 mg. d'antimoine par 100 gr. d'organe frais.

2° RÉSORPTION

Il est certain que les composés stibiés sont résorbés par le tube digestif. Les indications présentées par ce processus ne permettent pourtant pas de se rendre un compte exact de la quantité et de la vitesse de cette résorption. Des analyses d'urine, faites par Cloetta, il ressort, en tout cas, que, chez le chien qui a reçu des composés stibiés à une dose considérable, il y a résorption (pyrostibiate de potassium au-dessus de 10 % et tartre stibié, 20 %). D'après Orfila, le stibio-tartrate serait entièrement résorbé par la vessie, le rectum, le vagin et, d'après Richardson, par le péritoine. Le poison serait également résorbé par les épithéliums des voies aériennes. En effet, une injection de 1,3 gr. de tartre stibié en solution aqueuse dans la trachée provoque, chez le chien, des vomissements violents et la mort en trois jours, par arrêt de la respiration. Les comptes rendus médicaux sur les empoisonnements de l'homme par absorption respiratoire d'antimoine ou de poussières en contenant, ne plaident pas beaucoup en faveur de l'attribution d'une importance pratique, considérable, du poumon comme voie de résorption, d'autant plus que dans les cas cités, la présence de l'arsenic n'était pas exclue, ou bien les symptômes d'empoisonnement par l'antimoine non caractéristiques.

Après les applications d'onguent stibié sur la peau il peut se produire : vomissements, troubles cardiaques, et même du collapsus. Kolle et ses collaborateurs, chez des animaux d'expérience infectés par des

trypanosomes (souris, rats, lapins) ont mis sur la peau de l'antimoine métallique ou bien à d'autres reprises, un mélange de trichlorure d'antimoine et d'antipyrine sous forme d'onguent et concluent, de la guérison de ces animaux, qui en est résultée, que l'antimoine est également résorbée par la peau.

3° ELIMINATION PAR LES URINES

Expérience. — Un premier chien reçut de nos mains 0,075 gr. par K.P.V. (soit la moitié de la dose supportée par le cobaye) du dérivé stibié. Ce chien pèse 9 kgs 500. Nous lui injections par voie hypodermique, à la cuisse, 0,7125 gr. de sel dissout dans 5 cc. de sérum physiologique. Il est mort le lendemain. Les urines émises et celle restée dans la vessie sont mélangées et traitées comme des viscères. Elles nous fournissent un anneau très net et évalué à une quantité de l'ordre du mg. Donc l'antimoine, semble-t-il, est immédiatement éliminé par l'urine et en assez grande quantité.

Pour suivre l'élimination, nous prenons un deuxième chien et celui-ci se voit injecter une dose assez faible pour obtenir la survie : soit 0,03 gr. par K.P.V. (Ce chien pèse 11 kg.) en hypodermique encore, de dérivé stibié. Les urines des premières 24 heures décèlent une présence très nette de poison. On peut encore apprécier une quantité de l'ordre du mg., bien que la quantité injectée ait été inférieure à la moitié de celle qui tua le premier chien (à notre grand étonnement d'ailleurs !). Les urines émises dans les

24 heures suivantes, c'est-à-dire celles recueillies le deuxième jour, contiennent encore une proportion très appréciable de poison mais voisine le $1/10^e$ de mg. Au troisième jour, on ne peut que pressentir des traces du poison. L'urine en contient probablement mais trop peu pour être recueillie par l'appareil de Marsh. L'urine du septième jour ne nous fournit qu'un résultat négatif. Donc l'élimination du dérivé stibié, dans les premières 24 heures, est nette, indubitable puis diminue assez rapidement jusqu'à devenir nulle vers la fin du troisième jour.

Déjà Orfila, il y a longtemps, avait péremptoirement montré que l'antimoine, après consommation ou même application sur la peau, passe dans l'urine rapidement et en doses importantes. D'ailleurs la recherche qualitative de l'antimoine dans l'urine des animaux intoxiqués ou bien chez l'homme est relatée dans bien des ouvrages. Mais ce qui laisse le problème entier, c'est que, sur la durée de cette élimination, les avis sont encore très partagés. Pour Morton elle est de 5 jours; c'est exactement ce que nous avons obtenu. Pour Taylor elle serait de 15 à 20 jours.

Cette contradiction trouve peut-être son explication dans les découvertes de Millon et Laveran, d'après lesquelles, l'élimination en cause, chez des malades ayant reçu du médicament stibié pendant quelques jours, se poursuit irrégulièrement, avec intermittence. On découvrirait de l'antimoine dans l'urine après que pourtant pendant quelques jours elle n'en eût pas contenu. Voici ce que ces deux auteurs ont écrit :

« Dans une série d'observations nombreuses où des

malades ont pris, une fois ou deux, au plus, du tartre stibié à la dose ordinaire de 1 décig., laquelle s'était élevée quelquefois, mais exceptionnellement à 3 déci-grammes, nous avons reconnu d'abord que l'antimoine se retrouvait constamment dans les urines, mais l'élimination en avait été tardive dans plusieurs cas. Nous avons été conduits de la sorte à suivre son passage dans l'urine non seulement quelques jours après l'ingestion, mais encore plusieurs jours après qu'il avait cessé de se montrer dans l'urine. Nous avons vu ainsi le poison reparaitre, suivre une véritable intermittence dans son élimination et séjourner dans l'économie animale au delà de toute prévision. La guérison des malades et leur sortie de l'hôpital s'opposent à ce que nous donnions comme absolu le temps durant lequel l'antimoine s'installe et se fixe dans nos organes. Néanmoins, chez deux malades, nous avons pu le retrouver 24 jours après l'administration. L'un de ces deux malades, ayant succombé à une phtisie ancienne, retenait de l'antimoine *métallique* qui a été constaté dans son foie soumis à l'analyse chimique. Nous avons pu relever encore, sur notre registre d'hôpital, un cas dans lequel le toxique a été reconnu dans l'urine après 20 jours. Deux autres cas : après 19 jours. Trois cas : après 16, 17, 18 jours...

Les intermittences qui se font remarquer dans cette élimination sont plus longues, à mesure qu'on s'éloigne davantage du moment de l'administration. L'intervalle qui ne dépasse pas un, deux ou trois jours dans le début, dure six et sept jours lorsque l'ingestion date déjà de 8 ou 10 jours. Le séjour de l'anti-

moine est sensiblement prolongé lorsque la dose a été répétée deux fois. C'est d'ailleurs dans cette circonstance que nous avons constaté la présence du métal après 24 jours.

A quelles limites arrivera-t-on lorsque les organes auront reçu de l'arsenic qui, de l'aveu de tous les toxicologistes, est éliminé plus lentement que l'antimoine ? — lorsque, au lieu d'une dose faible et répétée deux fois au plus, la quantité du poison aura été forte et l'administration réitérée ?... »

4° TECHNIQUE DE L'ANALYSE QUALITATIVE DE L'URINE

A un décilitre d'urine on ajoute 10 cc. d'acide chlorhydrique fumant. On mélange les deux liquides avec une petite lame d'étain, décapée, qui reste plongée dans l'urine acidifiée. L'étain noircit au bout de quelques heures si le métal à rechercher est abondant; mais il faut attendre 3 ou 4 jours lorsque la quantité d'antimoine est minime. La température ordinaire suffit, mais le dépôt se fait un peu mieux et plus vite par des journées chaudes. On doit plonger une lame neuve d'étain dans chaque urine nouvelle, sous peine de voir reparaître, malgré le nettoyage et le décapage de la lame, l'antimoine provenant d'une précipitation antérieure.

En conclusion, le problème reste à peu près le même. D'autre part, un point est sûr : c'est qu'il n'y a aucun rapport entre la dose éliminée et la quantité d'urine sécrétée.

5° AUTRES VOIES D'ÉLIMINATION

Que l'intestin soit pour l'antimoine une voie d'élimination ressort déjà d'une brève observation de Richardson, d'après laquelle après absorption par voie parentérale du poison chez des chiens, il trouva du métal dans le contenu intestinal et les selles diarrhéiques. — Ce qui a été confirmé par la suite par Brahmachari, lequel a constaté l'élimination de faibles quantités, avec les excréments, chez des gens ayant reçu 0,05 gr. de tartre stibié en intra-veineuse.

Brinton trouva dans le contenu gastrique d'un gros chien à qui, un quart d'heure avant, il avait fait, en intra-veineuse, à la cuisse, une injection de 0,68 gr. de tartre stibié, du poison en quantité notable d'abord mais, peu à peu de moins en moins, sans qu'il y ait élimination. Aussi, par analogie avec ce que l'on sait sur le cycle de la strychnine au niveau de l'estomac, a-t-il formulé l'hypothèse d'une résorption se produisant dans le réservoir gastrique. Cette découverte, confirmée par d'autres auteurs, nous paraît pourtant assez peu vraisemblable. Brahmachari ne put, en effet, chez des malades ayant reçu en intra-veineuse, 0,05 gr. de tartre stibié, trouver aucune trace du métal dans les vomissements.

Le lait. — Une relation d'un auteur ancien et inconnu, nous apprend qu'une chatte qui avait mis bas cinq petits, reçut chaque jour 45 mg. et, comme elle ne supportait pas cette dose, plus tard 10 mg. de tartre stibié. Les viscères de l'un des petits chats qui était mort trois jours après cette absorption par sa mère,

contenaient du poisson en quantité facilement décelable. Chez les deux autres chatons tués en six jours de ce régime, on trouva l'antimoine dans le cœur avec, y compris, le sang qui y était contenu, et dans les poumons — beaucoup moins dans le foie et les reins prélevés ensemble. De même, dans l'intestin et son contenu.

Harms arrive à la même conclusion, c'est-à-dire le passage du poison dans le lait, par l'observation du fait que des chevreaux nourris au lait de vache tombèrent malades. En effet, la vache avait reçu 46 gr. de tartre stibié.

Baum trouva pourtant inoffensif le lait : d'une part d'une brebis qui avait reçu 5 gr. de tartre stibié et, d'autre part, d'une chèvre qui en avait reçu 4 gr.

La mise en évidence, chimiquement, de l'antimoine dans le lait n'a, à notre connaissance, jamais été essayée.

Présence de l'antimoine dans les enveloppes fœtales. — Lewin, dans un cas, après inoculation sous-cutanée de sulfantimoniate de sodium, chez une lapine, y a, 38 minutes après l'injection, découvert de l'antimoine, dans un prélèvement de colostrum et des enveloppes. Le passage du poison dans ce liquide est démontré (Orfila) par l'analyse des foies de jeunes chiens, dont la mère, environ 14 jours avant la mise bas, avait reçu du tartre stibié.

Cloetta a analysé, la sécrétion lactée d'une chienne qui est morte d'empoisonnement stibié, progressivement, par augmentation des doses, peu à peu, pendant

un peu plus de 4 mois. Dans tout le corps de l'animal, il ne trouva que 0,064 gr. d'antimoine.

L'élimination de l'antimoine s'effectue donc, à la lumière des faits observés, par l'urine et vraisemblablement encore longtemps après que l'administration en a cessé. Donc ce poison est retenu dans le corps, et, en vérité le foie est l'organe dans lequel, au premier chef nous le rencontrerons. Dans les empoisonnements récents on en verra dans les organes d'élimination : rein, intestins, et cela, en quantité appréciable.

6° ACCOUTUMANCE — ACCUMULATION

C'est de cette question que s'est occupé particulièrement Cloetta dont les recherches ont montré que, par accroissement progressif (de la dose de tartre stibié administrée per os) depuis une valeur faible jusqu'à une valeur susceptible pour cette dose de provoquer, en une seule fois, des accidents violents, il n'apparut, chez un chien aucun affaiblissement de la réceptivité, bien au contraire. L'animal supporta très bien cette dose qui, auparavant, à elle seule, aurait entraîné au moins des vomissements. Chez un autre chien, il ne se produisit pas le vomissement mais la mort. La détermination du métal dans les matières fécales et l'urine de ces animaux faisait entrevoir que par un accroissement progressif de la dose, une élimination, proportionnellement plus forte s'effectuait par l'urine. Par absorption quotidienne de 0,03 à 0,05 gr. de tartre stibié on trouve, après 7 semaines, 26 %,

éliminés par l'urine de chaque jour, de la dose d'antimoine fournie et, après 3 mois 1/2 on atteint 58 %.

Cloetta en a déduit que la quantité résorbée s'accroît progressivement, en même temps que la dose. Avec d'autres dérivés de l'antimoine trivalent, un autre auteur, Brunner, est arrivé aux mêmes résultats. Les substances utilisées étaient : le fluoro-ammoniacosulfate d'antimoine et le fluorure double ammonium-antimoine.

Pour continuer ses essais, Cloetta fait absorber à doses croissantes (dose quotidienne 0,01 à 1,8 gr.) du pyrostibiate de potassium à des chiens. Sans qu'aucun symptôme, local ou général ne soit enregistré, un animal supporta, 6 semaines durant, une dose quotidienne de 1,8 gr. de ce sel qui, en comparaison avec le tartre stibié, est prodigieusement forte. Du sel utilisé dans cette expérience, les fractions suivantes de la dose quotidienne furent retrouvées dans l'urine de chaque jour.

Jours d'essai	24°	90°	100°	134°	195°
Dose moyenne par jour,					
en gr.	0,07	0,4	0,6	0,7	1,8
Antimoine dans l'urine par					
jour en % de la dose in-					
gérée	11	5,7	15	11	19

Un autre chien qui pendant 7 jours a reçu de 0,05 à 0,3 gr. de pyrostibiate par jour, n'a éliminé par son urine que 3,6 % de la dose totale reçue. Une préparation antérieure des animaux avec du pyrostibiate ne diminuait pas la réceptivité vis-à-vis du tartre stibié

reçu per os et mesuré au maximum de la dose vomitive. Pour Scheller, le stibié est, en général beaucoup moins dangereux, même pour des chiens inaccoutumés. Cette substance fut supportée sans réaction par ses animaux, à la dose, per os, de 0,046 d'antimoine par K.P.V.

Pour les lapins, Crechanowski a démontré que l'accoutumance à des doses inframortelles de tartre stibié ne se produit jamais. Chez cette espèce animale, la dose mortelle, per os, s'élève à 0.05, 0.06 gr. de tartre par K.P.V. Si on fait prendre chaque jour le tiers de cette dose (0.02 K.P.V.) les animaux dépérissent jusqu'à mourir en 5 à 9 jours. Avec 1/6 (0.01 K.P.V.) il faut 4 semaines; avec 1/12 comme dose quotidienne (0.005 K.P.V.) il faut sept semaines. Brahmachari a fait l'expérience avec des cobayes. Il les accoutuma à cette substance par des injections intra-musculaires répétées de tartre stibié. Or, et c'est par ces considérations près desquelles nous nous rangeons, que nous terminerons, or donc, malgré un accroissement très très lent des doses quotidiennes, commencées avec 1/10^e de la dose mortelle, il n'obtint aucune diminution mais au contraire une exacerbation de la susceptibilité, dont la raison fondamentale est à rechercher dans l'accumulation du poison.

Par des contre-expériences personnelles, faites à cause de l'étonnante publication citée ici, nous pouvons affirmer que deux lapins, de 2.500 gr. et 2.400 gr. qui, chaque jour ont reçu, en intra-veineuse, les trois quarts de la dose mortelle, autrement dit 9.4 mg. K. P.V. d'une solution de tartre stibié fraîchement pré-

parée, déjà à la deuxième et à plus forte raison à la troisième injection, pour le premier lapin (2.500 gr.) n'ont pas survécu à cette prétendue accoutumance et l'un n'a pu résister qu'à deux piqûres et l'autre aux trois.

Donc à l'étude des résultats cités au cours de ce chapitre, on acquiert la conviction que la tolérance à l'antimoine, pour le moins dans les formes où ce métal est trivalent, n'est pas possible : c'est-à-dire que la préparation par des doses plus petites ne rend pas les animaux plus capables de résister à une dose active. Bien au contraire, tous les résultats cités, ainsi que ceux de Michiels utilisés dans la rédaction d'un chapitre précédent, tous, disons-nous, portent à croire qu'une préparation des sujets à l'antimoine augmente leur susceptibilité à l'égard de ce même poison. Cet état de choses est très facilement explicable, si l'on songe que l'antimoine dans le corps des animaux jouit d'un large pouvoir d'accumulation.

7° ACTION DE L'ANTIMOINE SUR LE MÉTABOLISME GÉNÉRAL

Caillol de Poncy ne retrouve pas, chez un petit chat qui avait reçu en 3 mois $1\frac{1}{2}$, 0,628 gr. d'oxyde antimoné dans son lait, l'accroissement, à son début, du poids du corps, caractéristique de l'administration d'arsenic. Pourtant, Chittenden constata sur des poules après alimentation avec la même substance, à la dose quotidienne de 0,01-0,065 gr. pendant quatre semaines, une nette augmentation du poids, comparaison faite avec des animaux de contrôle. Particulière-

ment nette est l'augmentation du poids du foie. Dans cet organe, la teneur en graisse et en glycogène était singulièrement accrue. La teneur en sucre reste la même. Chez un lapin, nourri tout aussi longtemps, avec la même dose quotidienne de la même substance, le poids du corps diminua au contraire. Le foie était plus lourd que celui du plus gros des animaux de contrôle mais contenait, toute proportion gardée, moins de graisse et était libre de glycogène et de sucre. Le fait que la résorption avait eu lieu, ressort de la constatation suivante : savoir : la musculature des deux espèces animales contenait nette : 1 mg. de Sb/100 gr. Pöppe et Polenske n'ont pu, dans leurs essais sur des oies, après une administration de durée plus longue de dérivé stibié, que constater l'égalité parfaite de poids (soit du corps, soit du foie) entre les animaux d'expérience et les animaux de contrôle.

Gäthigen a recherché l'action du poison sur les échanges de l'azote. Sur un chien de 14 kgs, après un jeûne de 9 jours (temps au bout duquel l'élimination d'azote était devenue égale à elle-même, constante) il a pratiqué l'analyse d'urine après avoir fait administrer, en deux jours, par doses fractionnées, 0,5 gr. de tartre stibié. Les résultats obtenus ainsi qu'une répétition avec le même animal chez lequel, l'élimination de l'azote par les matières fécales n'avait pas été laissée pour compte, sont présentés dans une vue d'ensemble par les tableaux ci-après :

Jour d'expé- rience	Absorption (recettes)		Urine en cc.	Poids spé- cifique	Dépenses		
	Eau en cc.	Tartre st. en gr.			Azote (liebig) en gr.	Acide sul- furique en gr.	Acide phos- phorique en gr.
8	500	—	530	1,007	3,1	0,19	0,70
9	500	—	740	1,006	3,1	0,18	0,67
10	500	0,22	535	1,009	4,1	0,27	0,86
11	500	0,28	220	1,029	6,7	0,52	0,90
12	500	—	365	1,014	6,2	0,40	0,75
13	500	—	490	1,009	4,1	0,28	0,66
14	500	—	460	1,007	3	0,21	0,63

Jour d'expé- rience	Eau en cc.	Tartre stib. en gr.	Urine en cc.	Poids spéci- fique	Azote (liebig) gr.	Acide sulfur. gr.	Acide phospho. gr.	Excré- ments secs	Azote des excré- ments	Azote total
4	500		525	1,010	4,3	0,30	0,78	7,2	0,4	4,4
5	500	0,22	175	1,034	4,8	0,50	—	3,5	0,2	4,9
6	500	0,18	210	1,038	6,4	0,56	1,24	3,5	0,2	7
7	500		685	1,017	9,2	0,74	1,08	3,5	0,2	9,8
8	500		605	1,012	5,5	0,40	0,8	3,5	0,2	5,5
9	500		490	1,011	3,4	0,23	0,6	3,5	0,2	3,6
10	500		530	1,013	2,7	0,17	0,4	3,5	0,2	2,9

Gäthigen trouve donc, d'après ces tableaux, une sensible augmentation de l'élimination de l'azote et une plus faible, mais appréciable quand même, pour le soufre et le phosphore. Des recherches ultérieures ont été conduites par Chittenden, en employant l'oxyde d'antimoine.

Un chien du poids de 12 kgs 600, reçut chaque jour 15,25 gr. d'azote, sous forme de viandes séchées et de biscuits et 600 cm. cubes d'eau. Il fut procédé pendant 12 jours avant l'expérience à la détermination de l'azote éliminée ainsi que celle du soufre, du phosphore et du chlore dans l'urine, et de même pendant l'administration de l'oxyde d'antimoine (0,06 à 0,2 gr. par jour). Les valeurs moyennes pour 24 heures se trouvent réunies dans le tableau suivant :

ÉCHANGES	Quantité d'urine en cc.	Poids spé- cifique	Azote gr.	Phos- phore gr.	Soufre gr.	Chlore gr.
Normaux	466	1,0273	11,74	0,725	0,670	0,559
Après admin. de Sb..	453	1,0286	12,02	0,729	0,653	0,507

L'absorption de l'antimoine a eu lieu puisque l'urine en contient 0,0135 à 0,0339 gr. par jour. L'élimination de l'azote est un peu accélérée pendant l'administration de l'oxyde antimonieux, mais la différence est très faible et les autres éléments ne sont pas augmentés d'une façon correspondante. Ces auteurs refusent à l'antimoine une influence sur le métabolisme de l'azote des substances azotées. Il est difficile de décider si les différences dans les résultats des deux séries d'expériences sont en rapport avec le choix des préparations stibiales et la dose de métal passée dans la circulation générale ou bien avec les autres conditions, changées, de l'expérimentation : jeûne ou alimentation.

Concernant la présence d'autres éléments anormaux dans l'urine, nous relaterons les observations suivantes : sur un premier chien soigné pour la leishmaniose et recevant une injection tous les deux jours de 2 cc. d'anthiomaline, nous avons relevé des traces d'albumine et d'acétone dans l'urine, avec, en outre, présence de pigments et d'acides biliaires, sans que l'animal, d'ailleurs, ne montre d'autres signes de l'intoxication stibiale.

L'élimination urinaire d'éléments anormaux a été suivie, chez le deuxième chien, après injection de 0,03 gr. par K.P.V. du dérivé stibié. L'urine, après analyse faite sur celle des 24 premières heures, a été reconnue comme contenant 27 centigrammes d'albumine et 1,20 gr. de glucose par litre. On n'y trouva pas de cylindres, pas d'acétone, pas de pigments ni acides biliaires. Nous voyons baisser rapidement le taux d'albumine et de glucose; au bout de six jours il n'y en a plus que des traces qui, elles-mêmes, disparaissent avant un mois. Les pigments et acides biliaires apparaissent dès les premiers jours. Mais après 15 jours, ils disparaissent tous.

8° VARIATIONS DE LA COMPOSITION DE L'URINE

(Résumé synoptique des 2 observations)

CHIENS I et II	7 novemb.	14 novemb.	8 décembre	8 décembre	Morts	9 décembre autopsie
Poids	9,500	9,600	9,500			8,800
Urine 24 heures	135 cc.	90 cc.	60 cc.			230 cc.
Azote (formol)	0,910	1,25	1,27			0,52
Azote (hypobromite) ...	59,3	21,9	45,7			18,82
Azote total	4,65	13,32	27,42			10,12
Phosphates.....	0,32	0,62	1,87			1,20 gr.
Chlorures.....	1,8	4,6	8 gram.			1,20 gr.
Albumine.....						15 ctg.
Acétone						traces
Pigments biliaires						traces
Acides biliaires						traces
Réaction.....	faible ^m acide	acide				acide

Injection en sous-cutanée,
de 0,075 gr. par K.P.V. soit,
multiplié par 9,500 = 0,7125 gr. du dérivé.

Morts dans la nuit du 8 au 9.

CHAPITRE VII

DE DIVERSES ACTIONS DE L'ANTIMOINE

1° ACTIONS LOCALES

Par application des composés de l'antimoine sous forme d'onguents, sur la peau et les muqueuses, on provoque, de la même façon qu'avec l'arsenic, des altérations inflammatoires. Sur la peau des hommes, il se produit des éruptions pustuleuses particulières, comparables à celles qu'on obtient avec les métaux lourds, le mercure par exemple. Si on utilise le « sel de Schlippeches », mélange d'oxyde et de sulfure d'antimoine, le sommet des pustules se montre alors coloré en rouge. Ce sel est d'ailleurs, in situ, visiblement décomposé par le départ du sulfure Sb^2S^5 .

Le trichlorure d'antimoine était autrefois le seul remède auquel on avait recours pour provoquer la cautérisation. En considérant les variations de solubilité de cette substance, il faut retenir que, proportionnellement, elle pénètre et trouble les cellules peut-être mieux, quand elle se trouve en solution aqueuse.

Sur la muqueuse gastrique, on note, après absorption de quantités assez fortes de tartre stibié, une inflammation plus ou moins vive, suivant l'état constaté sur le cadavre.

En sous-cutanée, le tartre stibié provoque brutalement une douleur cuisante, et en même temps, une vive rougeur.

Le trioxyde, par exemple, en suspension huileuse à 30 % est la cause, après injection intra-musculaire, d'après Kolle et ses collaborateurs, de même que d'après Yorke, chez des différentes espèces animales, d'infiltrations et même d'abcès.

2° ACTION SUR LE SANG

L'antimoine, sur le sang ou les albumines animales, ne provoque aucune coagulation. Pour Mandel, des précipitations se produiraient par la rencontre de tartre stibié par exemple avec des solutions de sulfate de protamine ou de sulfate de l'histamine. Cette observation fut mise en application pour l'action de l'antimoine sur les protozoaires. Si on maintient en contact deux jours à 37° du tartre stibié avec de la purée hépatique, on ne mettra en évidence aucune combinaison solide entre l'albumine et le métal. Telle est l'affirmation de Levaditi. Chez des chiens, intoxiqués chroniquement par le tartre stibié, Mayerhofer nous fournit la description d'un retard dans le temps de coagulation, à un tel point que « le sang ne se sépare plus jamais en sérum et coagulum, comme c'est la normale, mais conserve un aspect gélatineux, très fluide, incapable désormais de former une croûte sur les plaies que porte ou que peut se faire l'animal. »

L'analyse quantitative a fourni à l'expérimentateur une augmentation de l'eau et une nette diminution

des éléments figurés et de la fibrine en particulier. Quant à l'action que produit ce poison sur le nombre des globules sanguins, les travaux assez rares que possède la littérature ne sont pas en plein accord entre eux. Il y aurait, en premier lieu, une diminution des leucocytes qui bientôt serait suivie d'une leucocytose; telle est l'opinion à laquelle se rangent Léger et aussi Zabel.

Quant aux globules rouges, on a décrit, au début de l'intoxication, un net accroissement suivi de diminution. Il faut pourtant remarquer que les signes par lesquels se traduisent ces phénomènes sont médiocres et que les manifestations complémentaires suivantes de l'empoisonnement ne sont pas typiques : inanition, fièvre, rétention d'eau dans le sang.

Dans des empoisonnements chroniques, chez des souris, le nombre des globules rouges sanguins s'affaiblit fortement. La poïkylocytose constatée corrélativement nous amène assez près de l'opinion que le médicament, en étude ici, porte atteinte aux organes hémo-poïétiques.

3° ACTION SUR LES MUSCLES STRIÉS TRANSVERSALEMENT

Buchheim et Eisenmenger, après de très nombreuses expériences, aussi variées qu'ingénieuses et pour lesquelles nous ne dirons rien, ont formulé cette conclusion : la tartre stibié, objet de ces études, agirait comme paralysant des muscles, à cause de sa forte teneur en antimoine. Des très nombreuses recherches sur cette opinion, il ressort nettement que les muscles

de la grenouille, même après injections intra-veineuses de hautes doses, répondent à l'excitation faradique, directe ou indirecte, encore au moment où le cœur observe son repos diastolique général. Que l'antimoine, en définitive, soit un paralysant du muscle a été bien établi par les recherches de Ringer et Murrell. Ces auteurs ont en effet réalisé des observations ayant eu une durée de quelques heures à un jour.

Chez des grenouilles de 20 à 40 gr., à qui était injecté du tartre stibié à la dose de 0,006 à 0,016 gr. en solution à 5 % dans un sac lymphatique de la région dorsale, l'excitabilité directe ou indirecte, disparut sensiblement plus vite que chez les grenouilles de contrôle, chez lesquelles la circulation avait été interrompue par des entailles du cœur.

Sur un gastrocnémien isolé de grenouille, il apparut, après expérimentation par le tartrate de potassium ou le stibiotartrate de sodium (à la concentration de $1/24.000^e$ et $1/12.000^e$ d'antimoine) après 4 à 16 heures d'étude, une faible altération qui s'est manifestée pour ce muscle, par une faiblesse extrême. On a en outre constaté que l'augmentation du taux calcique dans la solution-poison protège le muscle assez longtemps contre l'action de l'antimoine, tandis que l'accroissement inverse du taux du potassium précipite l'entrée en action du poison.

4° ACTION SUR LES MOUVEMENTS DE L'ESTOMAC

Mellinger communique l'observation suivante : des grenouilles, auxquelles il avait enlevé tout le système

nerveux cérébro-spinal, à la réception d'une dose de tartre stibié de 0,1 gr. dans l'estomac, ont réagi par des contractions antipéristaltiques qui, en fin d'expérience, ont été si fortes, qu'elles rejetèrent au dehors une partie du contenu gastrique ainsi que l'organe lui-même qui apparaissait alors lui-même sous la forme d'une petite masse rouge à l'orée du larynx. Sur des estomacs de chiens empoisonnés per os ou par intraveineuse, et après avoir vidé ces organes, Schiffa a noté, en les mettant en présence, in vitro, avec une solution stibiée, des mouvements péristaltiques ou bien les a vus s'accroître exagérément, si l'animal en avait présenté de son vivant. Ces résultats furent ceux donnés aussi par Mellinger. Si Giannuzzi, avec un chien curarisé et maintenu en vie par la respiration artificielle, arrive à des résultats opposés c'est, il se peut, qu'il faut attribuer cette contradiction à une dose aussi irrationnellement forte que celle qu'il a utilisée : 0,65 gr. par voie veineuse. En effet, par forte administration, l'action paralysante a été signalée également. En outre, on a vu, précédemment que, grâce à de très fortes doses, la mort peut survenir sans être précédée de vomissements. Reprenant l'idée de Giannuzzi qui, par curarisation isolait physiologiquement l'estomac du reste du corps, et surtout du système nerveux central, Schütz plaça, 10 minutes après une administration veineuse de 0,1 gr. de tartre stibié, l'estomac d'un chien dans une étuve et observa les mouvements de cet organe. Il trouve avant tout, des mouvements violents, principalement dans la région du cardia, où les contractions antipéristaltiques sont fré-

quentes, l'une suivant l'autre, et conclut de ce fait que le tartre stibié, comme excitant, agit sur les centres nerveux autonomes de l'estomac.

Puckert, par auscultation, palpation, inspection chez la vache, chez la chèvre, le mouton, a observé les mouvements à l'état normal et après absorption d'une dose, simplement thérapeutique, de tartre stibié. Il constate un accroissement du nombre et de l'intensité de ces mouvements.

5° ACTION VOMITIVE

On observe le vomissement chez tous les animaux qui peuvent vomir, aussi bien après administration per os que par injection d'un grand nombre de préparations à l'antimoine, et avant toutes, de tartre stibié. Selon Mellinger, on observe les vomissements par le tartre stibié chez les poissons, les grenouilles, les crapauds, lézards, oiseaux, à l'exception des poules, chez les cochons, hérissons, chiens, chats. On ne peut pas faire naître de vomissements chez la chauve-souris, la souris, le rat, le cobaye, le lapin, le cheval.

En dehors du tartre stibié, un grand nombre de préparations, tirées surtout de l'antimoine trivalent, ont une action émétisante.

Brünner, avec toute une série de tels composés, complexes, a déterminé sur le chien la dose émétisante de telle façon qu'en considérant la concentration en antimoine de chacun d'eux, elle s'est révélée être à peu près identique et aussi forte que celle du tartre stibié. Au pyrosulfiate de potassium et aux composés

organo-métalliques, chez le chien, on ne peut attribuer d'action émétisante, celle-ci n'ayant pas été signalée.

Sur l'importance de la concentration, citons les travaux de Weiss et Hatcher, faits sur les chats. Ils introduisent dans l'estomac de cet animal 0,05 gr. de tartre par K.P.V. en solution à 1 % ou 0,1 %. Le vomissement s'en suivit : avec la solution la plus concentrée en 12,5 minutes et avec la plus faible en 83 minutes au maximum et 27 au minimum.

En outre, soutenant le dogme contraire de Von Oponchowski, ils constatent que le réflexe vomitif reste le même, bien que la destruction des tubercules quadrijumeaux soit effectuée. Ni l'ablation du cervelet, ni la destruction du centre, que Thumas situe sur le plancher du 4^e ventricule, ne peuvent affecter l'acte du vomissement. D'après l'avis des chercheurs américains, le noyau sensitif du vague constitue une partie indéniable du centre du vomissement et sa destruction rend l'acte impossible. La question de savoir quelles sont les voies nerveuses afférentes ou efférentes qui y prennent part, est encore à éclairer. Vraisemblablement, le vague et le sympathique aussi bien, dans les deux directions, peuvent être revendiqués par la physiologie du vomissement. Pour le choix de la voie réflexe, il faut, semble-t-il, tenir un compte assez sérieux de la nature du poison émétisant employé.

Les composés de l'antimoine sont habituellement rangés dans le groupe des vomitifs, c'est-à-dire ceux qui agissent sur la muqueuse gastrique en provo-

quant, par réflexe, le vomissement, but de leur emploi. Une série d'observations plaide dans ce sens : c'est-à-dire que, à d'autres endroits, sur la muqueuse intestinale par exemple, le tartre peut agir comme irritant et déclencher le vomissement. D'après Valenti, le vomissement, grâce à l'anesthésie du pharynx et des parties supérieures du tube digestif par la cocaïne, serait retardé de deux à trois heures, vomissement qui, chez des animaux normaux, a coutume d'apparaître environ dans le quart d'heure qui suit l'administration du produit.

D'après Weiss et Hatcher, on peut, chez le chien, provoquer le vomissement par action du tartre sur le duodénum. Toutefois là, toutes choses égales d'ailleurs, il est nécessaire d'utiliser une dose plus forte de médicament que pour agir sur l'estomac. L'apport d'une solution stibiée dans une anse du jéjunum ne produit rien avant la 9^e heure qui suit.

Que l'antimoine n'excite pas directement le centre vomitif a été constaté par Thumas dans des recherches où il place chez un chien du tartre stibié dans la région du centre, préalablement mis à nu.

Weiss, avec une technique à peu près semblable, a en plus montré que, un centre vomitif intoxiqué répond rapidement à l'excitation d'une solution de sublimé placée dans l'estomac. Dans d'autres expériences, sur le chien, le centre vomitif, badigeonné au tartre stibié, s'est montré nettement réceptif à l'apomorphine injectée. On sait d'ailleurs qu'une injection stibiée en intra-veineuse entraîne le vomissement. On pensait alors pouvoir expliquer la contradiction ap-

parente qui se trouve là, par le fait que, au niveau de l'estomac, il se produirait un phénomène d'élimination et que alors seulement s'installe le processus réflexe. Malheureusement, pour étayer pareille hypothèse, les recherches sur la contenance de la sécrétion et aussi de la muqueuse gastriques, après administration par voie veineuse, nous font défaut.

Une forte preuve pour la conception d'une action réflexe nous est donnée par Hermann, dans le fait fondamental que chez le chien, il est nécessaire, pour faire apparaître le vomissement après administration par voie veineuse, d'employer une plus forte dose de médicament que celle utilisée pour l'apport direct dans l'estomac. En effet : « un chien de taille moyenne, reçoit 0,05 gr. de tartre dans l'estomac et vomit 13 minutes après. Une dose de 0,03 gr. demande 2 heures pour fournir le même effet. Or, par 0,03 gr. dans la veine, on ne provoque rien. Après injection de 0,1 gr. le vomissement ne se produit seulement que plusieurs heures après ». A ces travaux de Hermann, s'opposent certainement ceux de Weiss. Pour le chat, pense-t-il, 0,05 gr. per os et 0,02 ou même 0,04 au plus, injectés dans la veine, seraient les doses émétisantes. Nobiling a essayé sur lui-même et a vomi avec : 0,01 gr. per os; 0,01 gr. en intraveineuse; 0,0125 gr. en sous-cutanée.

Même quand on fait valoir ces recherches de Hermann, la découverte suivante plaide avec décision dans ce sens que le T. stibié n'excite pas seulement la muqueuse gastrique au vomissement. Weiss et Hatcher ont montré que, après intra-veineuse (dose au-

dessus de 10 mg. K.P.V.) chez des chats, on enregistre des mouvements typiques de vomissements, alors que tout le tube digestif, de l'œsophage à l'anus, a été isolé chirurgicalement. Cette expérience constitue un supplément aux travaux réputés de Magendie qui, sur un chien, dont l'estomac avait été remplacé par une vessie animale, a pu faire apparaître un vomissement typique, après IV^{me} de tartre stibié.

Par une étude plus approfondie, en prospectant, par zones, les régions situées en dehors de l'estomac, ces deux auteurs sont arrivés à cette importante constatation. La section du vague ou son atropinisation, empêche le vomissement après injection intra-veineuse du poison. Par administration dans l'estomac, même après la section du vague, des doses, sensiblement plus fortes il est vrai, peuvent encore être le point de départ de l'acte du vomissement. Ces auteurs se rangent à l'idée que le cœur, par intra-veineuse de tartre stibié se comporte identiquement que s'il s'était agi d'une injection de digitale, et en outre, que cet organe a bien son mot à dire dans l'organisation du réflexe vomitif.

CHAPITRE VIII

LA LEISHMANIOSE ET SA THERAPEUTIQUE PAR L'ANTIMOINE

Toutes les médications utilisées se sont révélées insuffisantes, de l'avis unanime des praticiens. Seuls, les sels d'antimoine exercent une action réelle sur la maladie. Voici les résultats d'ensemble obtenus dans le Gard, les Alpes-Maritimes, le Var, au cours de ces dernières années. Environ deux cents chiens ont été traités à la médication antimonlée. 50 seulement, soit 2,5 % ont été véritablement stérilisés et n'ont plus jamais présenté aucun symptôme clinique de la maladie. Ce lot porte sur des animaux jeunes et traités à la première période de la maladie, avec des lésions cutanées encore discrètes. Telles sont les conclusions que l'on retire des statistiques du Docteur-Vétérinaire Faure-Brac. Deux cents chiens environ ont été la proie de signes d'intolérance, même à des doses réduites et n'ont pu être traités. Enfin, la plus grosse portion, environ 1.750 chiens, traités par les sels minéraux ou organiques de l'antimoine, après une série de 15 à 30 injections, ont été plus ou moins améliorés. Mais l'amélioration n'a été que passagère et après un délai, variant de 1 mois à 14 mois, et le plus souvent

de 3 à 5 mois, une rechute s'est produite. Le plus grand nombre de ces animaux a été sacrifié. Un certain groupe d'entre eux, au moment de la rechute, a été soumis à une nouvelle série d'injections. Chaque traitement a été suivi d'amélioration mais la rechute est survenue malgré tout ce qui avait été entrepris. Nous pourrions apporter de multiples observations. Nous nous contenterons de relater, au cours de cet examen, les principales et en particulier celle-ci, intéressante par sa durée, 3 ans, et par les essais infructueux de traitement entrepris, notamment par la thérapie-synergie, en associant le naganol à l'anthiomaline.

OBSERVATION *du Docteur FAURE-BRAC*

Chien pointer, lanc, moucheté de taches noires, âgé de 2 ans. Présenté pour la première fois le 15 juillet 1934, on ne relève qu'une symptomatologie vague : aucune lésion de l'appareil respiratoire, ni aucun trouble digestif, légère hyperthermie, fugace, appétit capricieux. Le 20 août, l'animal a fortement maigri ; une dépilation très discrète du pourtour des yeux se manifeste. On soupçonne la leishmaniose, mise en évidence par un prélèvement de sang. La réaction de formol-gélification donne un résultat en 3 minutes. Le traitement au néostibosane est commencé, par voie veineuse. L'animal reçoit ainsi du 5 septembre au 20 décembre, 10 gr. 7 de ce médicament. Dans la période comprise entre la douzième et la seizième injection, une poussée de dermite apparaît. Les oreilles se dé-

pilent presque complètement et se recouvrent de débris épidermiques, de couleur blanchâtre. Des petites dépilations apparaissent aussi sur le bord libre de la conque auriculaire. Le pourtour des yeux est œdématisé et recouvert de croûtelles. La truffe est ulcérée en plusieurs points. Les frottis des exulcérations des oreilles décèlent d'assez nombreux parasites. Vers la vingtième injection, une amélioration se produit. Le 20 décembre, après 29 injections, tous les symptômes cliniques ont disparu. L'appétit est excellent. Cet état de santé ne persiste qu'un mois et demi environ. Dès les premiers jours de février 1935, on constate une rechute. Les oreilles à nouveau, ainsi que la truffe et le pourtour des yeux, nous obligeraient pour décrire les lésions à de simples répétitions. L'appétit est capricieux. L'animal est soumis le 10 mars au traitement par l'antimoniothiomalate de lithium ou anthiomaline. Il ne fait preuve d'aucun signe d'intolérance. Au 25 avril, dix-huit injections de 3 cc. de la solution à 6 % ont été pratiquées, dont les dix premières tous les deux jours et les suivantes tous les trois jours. Le chien paraît cliniquement guéri. Néanmoins, le traitement stibié a été poursuivi par 12 nouvelles piqûres, faites tous les trois jours. Dès la fin avril, il paraît complètement guéri et a repris de l'embonpoint, 3 kilos environ. Au début de juillet, ce chien est envoyé chez un dresseur de Strasbourg. Il chasse 15 jours, à l'automne, et commence à maigrir. Des lésions de dermite se manifestent. Une kératite interstitielle double apparaît. Son état s'aggrave. Le chien est ramené à Nice où il arrive le 1^{er} octobre; il est dans un état de

maigreux lamentable. La membrane cornéenne, aux deux yeux, est complètement opaque. La truffe œdématisée est couverte de croûtes épaisses, dissimulant les ulcérations sous-jacentes. Les oreilles participent au même processus et le parasite est abondamment retrouvé dans les frottis prélevés à cet endroit. Il s'agit donc d'une deuxième rechute. On essaye alors un nouveau traitement intensif à l'anthiomaline en commençant par une dose de 2 cc. qu'on augmente progressivement pour arriver à 5 cc. à la cinquième injection et suivantes, effectuées tous les deux jours. On porte même la dose à 6 cc., pratiquée à six reprises. Le chien a alors de l'hématurie et il faut redescendre à 5 cc. qui sont bien tolérés. Dès les premières injections, l'état général s'améliore encore une fois et après une dizaine d'injections, la dermite rétrocede même rapidement. Le malade, qui a reçu 99 cc. de la solution à 6 % du médicament en 21 injections pratiquées tous les trois jours, paraît, au printemps suivant, c'est-à-dire cinq mois après, complètement guéri. L'état général du chien s'est parfaitement maintenu jusqu'en décembre suivant, c'est-à-dire huit mois environ. Mais en janvier 1936, on constate une diminution de l'appétit et un amaigrissement qui s'accroît rapidement ; en outre, les lésions cutanées réapparaissent, comme précédemment, et les frottis effectués sont positifs. Il s'agit donc d'une troisième rechute et il faut penser qu'on est en présence d'un cas de leishmaniose inguérissable par la médication stibiée seule. La thérapeutique associée : naganol-anthiomaline fut mise en œuvre. Au cours du mois de février

et aussi de mars, l'animal a reçu cinq injections intra-veineuses de naganol. La première, de 5 cc. d'une solution à 10 %. La deuxième, de 6 cc., les trois autres de 7 cc. Ces injections ont été faites tous les huit jours. Dans leur intervalle, 3 injections de 3 cc. de la solution d'anthiamaline à 6 % espacées de 48 heures ont été réalisées. La dose d'anthiomaline, à la douzième injection, fut portée à 6 cc.

Après avoir reçu 5 injections de naganol et 15 d'anthiomaline, le chien a manifesté des signes graves d'intoxication : vomissement, inappétence complète, polyurie très marquée. On arrête le traitement. Deux injections de cystéine, considérée comme le produit neutralisant le plus efficace de l'antimoine, n'ont été suivies d'aucune amélioration sensible. En 8 jours et progressivement, ces symptômes s'atténuent, l'appétit revient, la polyurie cesse. Le chien laissé au repos et ne recevant plus aucun traitement, commence à engraisser, gagnant 6 kilogs en 5 semaines. Peu à peu, les lésions externes, ulcératives ou furfuracées, se cicatrisent et en avril 1936 la guérison est complète. Le chien a été utilisé d'une façon modérée et intermittente pour la chasse en haute montagne pendant les mois d'août et septembre. Hélas, il fallut déchanter car dès le mois de novembre, la dermite réapparaît d'une façon d'abord discrète mais progressive. L'animal, par la suite, maigrit et en janvier présente un tableau symptomatique à peu près identique à celui précédemment brossé. Si bien qu'au début du mois de février, l'animal est sacrifié *in extremis*.

Autopsie.

Absence complète de graisse interne, sang décoloré et se coagulant mal, foie cirrhosé, splénomégalie, voilà ce qui frappe l'observateur à l'ouverture des cavités splachniques. Par une investigation plus poussée, on découvre des modifications intimes des organes. Le parenchyme splénique est le siège d'un ramollissement avancé, la moelle osseuse est fluide, hémorragique. Les ganglions, en général hypertrophiés, présentent une succulence typique. Les poumons et le cœur ne retiennent pas l'attention. Des frottis faits avec de la pulpe splénique, de la moelle osseuse, ou encore prélevés à la face postérieure de la cornée, renferment des *leishmania* en assez grande quantité.

De leur côté, Lafaye, Holstein apportent trois observations de rechutes constatées sur des chiens traités à plusieurs reprises avec les sels antimoniés et qu'il fut impossible de guérir. Pigoury relate le cas d'un chien qui, malgré 60 injections, réparties sur 2 ans 1/2 et représentant 10 gr. d'anthiomaline, n'a pu être guéri.

La preuve de l'impuissance de la thérapeutique par les sels minéraux ou organiques de l'antimoine utilisés jusqu'alors semble donc être bien faite. On peut, avec assez de vraisemblance, admettre que s'il en est ainsi, c'est parce que, jusqu'alors, il a été impossible d'utiliser une quantité suffisante d'antimoine. Une partie des parasites échapperait à son action, ce qui favoriserait la multiplication du germe pathogène dans un délai plus ou moins variable, après la fin du

traitement, motivant, d'une façon logique, les rechutes enregistrées par Faure-Brac.

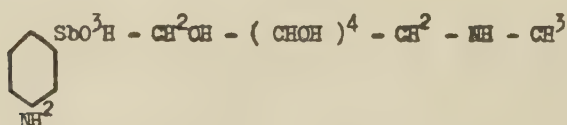
Les connaissances que nous avons de l'étiologie et de la pathologie de l'infection semblent montrer que la leishmanie pénètre dans l'organisme sans laisser de traces de son passage. Elle gagne d'abord, par la voie lymphatique ou sanguine, les organes hémato-poïétiques où, pendant une période, parfois très longue, elle séjournera et se multipliera (infection latente). Ensuite, les parasites iront se localiser dans le derme où ils sont à l'origine d'une dermite furfuracée, d'intensité variable. A cette période, le parasite peut être retrouvé en plus ou moins grande abondance dans tous les organes hémato-poïétiques et dans le derme cutané. Dans la très grande majorité des cas, lorsque le chien est présenté au vétérinaire il en est arrivé à cette dernière extrémité. C'est dire que l'animal est alors l'objet d'une infestation massive. A celle-ci doit donc être opposé, si l'on veut obtenir un résultat certain, définitif, un traitement à dose massive. Les parasites doivent être soumis à l'action puissante de l'antimoine, appelé à les détruire avant qu'une accoutumance partielle ou totale ne soit établie. Telles paraissent être les possibilités de la nouvelle médication dont nous allons exposer les premiers résultats.

Action du « Pentastib ».

Il s'agit d'un nouvel antimonié organique, pentavalent, vendu dans le commerce sous le nom déposé de « Pentastib », par les Usines Rhône-Poulenc. Au point de vue chimique : c'est l'aminophénylstibinate de méthylglucamine.

A la dose de 1 gr. par K. P. V., ce produit est rapidement mortel pour le chien. Une dose de 50 ctgr. laisse l'animal à la vie mais non sans avoir provoqué des désordres graves.

Une dose de 20 ctgr. par K.P.V. par voie veineuse ou musculaire n'a été la cause d'aucun accident, local ou général. Sur les animaux de laboratoire infestés expérimentalement de différentes trypanosomiasés, le produit s'est révélé hautement efficace et peu toxique. Ce nouveau composé renfermant la forte proportion de 26,5 % d'antimoine pentavalent répond à la formule suivante :



Les quelques observations suivantes, dont certaines concernent des rechutes après traitement par l'anthio-maline, montrent l'efficacité de ce produit.

OBSERVATION I (Résultat de nos essais personnels).

Chien griffon, à poils durs, 6 ans, 27 kgs. L'animal, dont la maladie date d'un an environ, avait été soigné d'une part pour la gale, et pour l'eczéma d'autre part. Nous sommes appelés au début du mois de juillet 1939. Nous constatons les faits suivants : état général médiocre, malgré un appétit bien conservé — l'animal reste vif mais, assez vite, met un terme à ses jeux, car l'esoufflement dont il souffre l'y oblige par la rapidité avec laquelle il survient — lésions cutanées généralisées, à certaines places le grattage les transforme en véritables

plaies dont la plupart sont obturées par une croûte noirâtre, épaisse, facile à décoller. Débris épidermiques blanchâtres sur tout le corps. Quelques croûtelles aux bords libres des oreilles et aux faces internes du tarse des membres, aux pointes olécraniennes. En outre, les dépilations importantes relevées à la région lombaire et autour des yeux ont induit les vétérinaires, ayant examiné l'animal, en erreur, d'autant plus que la leishmaniose est une maladie à laquelle il est permis de ne pas songer à Colmar, ville où vivait cet animal. L'examen des yeux dont les larmes permanentes avaient retenu les soins du propriétaire nous permit de découvrir une conjonctivite à un degré avancé de son évolution ainsi qu'une légère opacité de la cornée. Nous avons, pensant à la leishmaniose, effectué des prélèvements qui, colorés au May-Grundwald, se sont avérés positifs, confirmant le diagnostic clinique posé devant un ensemble parfait de symptômes.

Nous décidons alors de commencer le traitement à l'anthiomaline, gracieusement fournie par les laboratoires « R. P. » L'animal n'étant pas capable, à notre avis, de supporter, au début au moins, la posologie suivant laquelle s'administre ce produit, reçoit, tous les 4 jours seulement (d'autant plus que la pratique a montré que pour les sujets de grosse taille, il est judicieux de prévoir une diminution des doses prescrites), une ampoule de 1 cc. de solution à 16 %, ce qui correspond à 1 ctgr. de poison pur, environ, injectée en intra-musculaire, dans la fesse. Cette intervention n'incommodant d'ailleurs absolument pas l'animal qui n'en ressent aucune douleur et n'accuse aucune boiterie. Cette opération est réitérée 4 fois. Puis l'analyse de l'urine ayant été satisfaisante en ce qui concerne la présence de l'albumine dans ce liquide, nous modifions la posologie comme suit : les injections seront pratiquées tous les deux jours, alternativement

avec une ampoule de 1 cc. et une ampoule de 2 cc. L'animal, après avoir reçu 4 ampoules de 1 cc. dans la première partie du traitement puis 3 ampoules de 1 cc. et 3 ampoules de 2 cc. dans la seconde période de la cure stibiée, présente une amélioration très appréciable : la fièvre qui, chaque soir auparavant, assombrissait son entrain, ne peut être relevée, en outre, les lésions cutanées sont, en partie, cicatrisées et, en particulier, l'ulcère de la truffe pour lequel les applications médicamenteuses *in situ*, inlassablement poursuivies n'avaient absolument rien apporté à cette lésion pour la guérison — l'appétit, capricieux jusqu'ici, conserve une régularité normale. Les lombes commencent à se couvrir d'un beau poil, net, normal. La conjonctivite rétrocede mais, seule, l'opacité cornéenne subsiste. Le propriétaire de l'animal devant, pour cause de maladie personnelle, quitter pour quelques mois la ville où fut commencé le traitement, nous conseillons de poursuivre la cure à la cadence de 1 dose de 1 cc. tous les deux jours pendant 8 jours, puis 1 dose de 2 cc. au même rythme pendant 8 jours puis, à cette date, après avoir fait refaire une analyse d'urine afin d'éprouver la susceptibilité du rein, de nous fournir des nouvelles. Ce qui fut fait. L'animal, nous apprenait-il, jouissait d'une parfaite santé et il n'était pas loin, disait ce Monsieur, de le considérer comme guéri. Afin de consolider ces bons résultats, nous prescrivons la continuation du traitement, contre la volonté du propriétaire, tant était forte chez lui, la certitude de la guérison. Mais, malheureusement, 15 jours après, soit vers le début de la tourmente qui bouleverse les civilisations aujourd'hui, nous apprenons que l'animal vient de faire une nouvelle maladie, plus forte que la première, avec, d'après le compte rendu reçu par nous, des symptômes identiques, mais, en plus, des troubles de paralysie de l'arrière-main et de la diarrhée. Devant l'évidence de l'intoxication sti-

biale, nous supprimons la médication, et, suivant les conseils formulés par Soulié dans ses articles, nous ne prescrivons que le stovarsol, à la dose indiquée et administré *per os*. Nous en étudierons les effets, plus longuement, dans quelques lignes à propos des médications adjuvantes. Nous pouvons maintenant, ayant revu le chien que le propriétaire, convalescent, a eu la gentillesse de ramener tout exprès, assurer du plein résultat de ce traitement, stibié, timide au début, puis plus énergique mais efficace. Enfin, il ne nous paraît pas inutile de revenir sur le fait que notre malade a eu une nouvelle crise, nous ne disons pas rechute, que nous considérons en effet comme une « phase négative » suffisamment rare à observer pour mériter d'être signalée. Un examen prolongé par frottis pris aux places où se trouvaient avant les lésions, n'a pas permis de déceler les leishmania.

Sur un autre chien, du même chenil, même race, mais bien plus jeune (2 ans 1/2), nous avons essayé le pentastib. Le 29 juillet 1939, en injection intra-musculaire, il reçoit 0,50 gr. du produit puis, tous les deux jours, 1,50 gr. puis 2 gr., puis 21 piqûres consécutives de 2,50 gr., soit, au total, 59,50 gr. de médicament. 3 ou 4 heures environ, après chaque piqûre, l'animal est abattu et présente des tremblements musculaires, et pousse même quelques plaintes. Ce tableau nous rappelle celui du choc colloïdal, incomplètement réalisé, il est vrai. Ces symptômes sont moins marqués aux dernières injections. A la fin du traitement, nous avons le plaisir de constater que tous les symptômes avaient disparu et, chose importante, parce qu'elle peut être interprétée comme une présomption de la guérison véritable, l'animal a repris sa vigueur, il chasse aisément une journée entière.

OBSERVATION II.

Chien Teneriff, 4 ans, 3 kgs 700. Atteint de leishma-

niose depuis 2 ans 1/2 et soigné, un an auparavant avec l'anthramaline (48 injections de 1 cc.), qu'il a d'ailleurs très bien supportée. Le blanchiment a duré un an environ. Nouveau traitement à l'anthiomaline à cause d'une récurrence au bout de 6 mois. Mais, cette fois-ci, ce remède est mal supporté.

Etat général satisfaisant — pas de furfur — pas de croûtelles, mais opacité complète des deux cornées avec cécité absolue.

Le diagnostic a été fait il y a 2 ans 1/2. On pratique, en juillet, des injections IM de 0,25 gr., puis chaque deux jours, 0,50, 0,75, 0,75, 0,75, puis 16 injections de 1 gr. tous les deux jours.

Résultats. — 2 à 3 heures après l'injection : l'animal en est bien éprouvé, — pas de signes d'intoxication. L'animal supporte bien la dose très forte de 1 gr., malgré son poids minime de 3 kgs 700. L'amélioration des lésions oculaires a lieu vers la sixième injection et se poursuit lentement, mais d'une façon suivie et vers le 10 septembre, l'opacité a complètement disparu. La dernière piqure provoque : chez l'animal, un abatement extrême avec inappétence et température reste normale. Revu depuis peu, l'animal est en parfait état de santé.

OBSERVATION III (Du Docteur Faure).

Brac, fox à poils durs, 5 ans, 8 kgs. Symptômes identiques à ceux vus dans l'observation II. Ce chien, qui a subi, l'année avant, deux traitements de 20 et 25 injections d'anthiomaline (à noter qu'il a été impossible de dépasser la dose de 0,5 cc. de la solution à 6 % sans provoquer le vomissement et la dyspnée) n'a accusé avec 0,50 de pentastib qu'un choc passager de 2 à 3 heures. A ce jour, la guérison est complète.

Dans un autre cas (berger allemand, 6 ans, 22 kgs),

les doses en IM de 0,75, puis 1,25, puis 1,75, puis 2, puis 2,50 gr. tous les deux jours et 16 injections de 2,50 ont été parfaitement tolérées.

Dès la huitième injection, on constate une amélioration de l'état général. La dermite va en s'atténuant peu à peu et à la fin du traitement l'animal a bon appétit, est « rajeuni ».

OBSERVATION IV.

Kerry-Blue, 8 ans, 18 kgs 500.

Présenté avec les lésions décrites et sur lesquelles nous ne reviendrons pas, le chien est soumis à la médication par l'émétique. Celle-ci amène une sensible amélioration. Plusieurs séries du traitement stibié ont dû être employées, la rechute se produisant régulièrement 6 mois après le traitement.

C'est alors que, soumis au « pentastib » par IV^{ve}, il reçoit 18 injections (tous les 3 jours puis tous les 4) de 0,50 (2 inj.), 0,80 (1 inj.), 1 gr. (6 inj.), 1,25 (5 inj.), 1,50 (4 inj.), soit au total 20 gr. 05. On observe de façon constante des vomissements un heure après la piqûre — la réaction intense ne semble pas inquiétante. Dès les premières piqûres, l'état général a été favorablement transformé. Le chien redevient gai, « revit » — et toutes les lésions cutanées s'estompent peu à peu, ainsi que les lésions oculaires. Les troubles relevés après la piqûre semblent correspondre plus à un choc qu'à une intoxication.

OBSERVATION V.

Chien courant, 16 kgs.

Lésions identiques. Le pentastib employé en IV du 29 octobre au 2 décembre 1938 donne les résultats suivants : première injection : 0,50 — deuxième : 0,75 — troisième : 1 gr. — les trois suivantes : 1,25 — les 7 sui-

vantes : 1,50 — la dernière : 1,75 au rythme d'une tous les deux jours — traitement interrompu malgré les conseils du praticien — on a relevé des vomissements 20 minutes après l'injection et le jour de l'injection, l'animal est plongé dans un sommeil profond. Guérison survenue à petits pas, mais sûrement.

RÉFLEXIONS GÉNÉRALES

Que penser des observations rapportées ici ?

Dans presque tous les cas, il est fait mention d'un ensemble de symptômes (malaises, frissons, vertiges, nausées, torpeur) à degrés variables, qui apparaissent de 1 à 4 heures après l'injection intra-musculaire, et 1 2 à 1 heure après injection intra-veineuse. Les signes de stibio-intolérance peuvent se manifester de façons diverses : suivant les cas, on note : une élévation brusque de la température, avec tremblements musculaires, vomissements répétés, douloureux, hémartémèse, diarrhée profuse, parfois sanguinolente, dyspnée très prononcée, troubles nerveux avec parésie d'un ou deux membres postérieurs provoquant la chute sur le sol — rarement hématurie. Ces accidents du traitement peuvent se terminer par la mort en quelques heures ou en quelques jours. Si l'issue doit être fatale, vite l'état général est affecté ; si l'issue doit être heureuse, l'animal reste sous l'effet de l'intoxication, deux, trois, même quatre jours. Rien de semblable avec le tableau présenté par les chiens traités au pentastib. D'abord: pas de mortalité. Ensuite, malgré leur caractère impressionnant, les troubles qu'il provoque ne persistent que pendant un délai assez court (1 à

4 heures). S'agit-il d'intoxication à proprement parler? Non, il faut penser plutôt à un choc provoqué par la destruction rapide et brutale des leishmanies en grand nombre et par la libération dans l'organisme des endotoxines qu'elles renferment.

Le fait d'ailleurs que sur deux chiens *sains* de la fourrière de Mulhouse nous avons pu injecter à l'un du poids de 6 kg et à l'autre de 8 kg, une dose de 1,50 et 2 gr. respectivement, de « pentastib » sans provoquer de réactions générales viendrait étayer cette hypothèse.

Le produit, en outre, est parfaitement toléré par la voie musculaire, aucun abcès n'ayant été constaté, même quand l'injection a été faite par le propriétaire de l'animal lui-même.

Un point mérite d'être souligné : la quantité considérable d'antimoine qu'il est possible d'utiliser en une seule injection est bien supérieure à celle des autres antimonies.

Dose maxima injectable chien moyen 20 kg.		Quantité de Sb pur qui y est contenue
Emétique.....	4 ctgr.	1 ctgr. 45
Stibyal.	5 ctgr.	1 ctgr. 80
Néostibosane. . .	40 ctgr.	16 ctgr. 80
Anthiomaline. 3 cc. à 6 %		3 ctgr.
Pentastib	2 gr	53 ctgr.

Ces chiffres montrent qu'on peut utiliser avec le pentastib une dose d'antimoine :

36 fois plus forte qu'avec l'émétique,		
28	—	le stibyal,
3,15	—	le néostibosane
17,6	—	l'anthiomaline

POSOLOGIE

Dans l'observabtion précitée l'animal supporte sans trop de réaction, la dose énorme de 27 ctg. du produit par K. P. V. (soit 7 ctg, 1 de Sb par K. P. V.). Nous devons reconnaître que cette dose ne nous paraît être atteinte qu'exceptionnellement. Voici d'ailleurs la posologie pratiquement à utiliser :

Chien 5 kg.,	commencer par 0,25	pour atteindre progressivement
	0,75	à la 5 ^e injection et suivante.
Chien 10 kg.,	0,50	—
	1,25	—
Chien 20 kg.,	0,50	—
	1,75	puis 2 gr. à la 5 ^e inj. et suiv.
Chien 50 kg.,	0,75	
	2,50	puis 3 gr. à la 5 ^e inj. et suiv.

La dose toxique pour un chien de 20 kg. = 20 gr. La posologie mentionnée ici, par rapport à la dose toxique laisse donc une marge de l'ordre de 1 à 10. Aussi, pour nombre de chiens (jeunes ou non affaiblis) ces doses pourraient être dépassées. En revanche, il y a lieu de se montrer très prudent pour les chiens âgés, dont le foie et le rein sont très souvent lésés. Cette posologie vaut pour la voie musculaire. En IV^{se} la dose semble être seulement les 3/4. Dans les injections IM on peut employer des solutions comprises entre 10 et 25 %. Même à cette dernière concentration qui permet de réduire le volume du liquide à injecter, il n'en résulte qu'une douleur fugace (2. heures env.) au point d'inoculation. L'intra-veineuse doit être pratiquée avec une solution sensiblement isotonique, représentée par

une solution à 12,50 % (1 gr. dans 8 cc. d'eau distillée). Le nombre d'injections doit être compris entre 15 et 25 suivant l'état de l'animal et l'étendue des lésions. Nous conseillons la cadence d'une injection tous les 2 jours.

CONCLUSIONS SUR L'EMPLOI DU PENTASTIB

En établissant un parallèle entre les résultats obtenus avec le pentastib et les autres dérivés stibiés employés dans le traitement de la leishmaniose canine, nous y trouvons les avantages suivants :

1° Suppression presque totale des accidents locaux (abcès) assez rares pourtant avec l'anthiomaline.

2° Possibilité d'utiliser des doses beaucoup plus fortes d'antimoine avec réduction du degré des accidents généraux (aucun cas mortel à notre connaissance).

3° Amélioration locale et surtout générale plus rapide (sensible déjà après 10 injections au lieu de 18).

4° Réduction du nombre total des injections (15 à 25 seulement).

5° Cette médication permet d'envisager une guérison véritable et non pas seulement un « blanchiment ».

Pourtant d'après Soulié (*Recueil Médecine vétérinaire Alfort*, oct. 1938) l'anthiomaline, à qui elle a donné entière satisfaction dans 4 cas de leishmaniose constatés par cet auteur dans la région parisienne, ne doit pas être totalement évincée et reste digne de la confiance qu'on lui a accordée pendant longtemps.

Il semble donc que le pentastib doit être réservé au traitement des malades, anciens, chez lesquels il faut agir vite et fort, alors que souvent la susceptibilité de l'appareil rénal en juge autrement vis-à-vis de l'anthiomaline, moins bien tolérée. Inversement l'anthiomaline constituera le traitement à choisir pour des animaux jeunes, vigoureux, et pour lesquels la témérité du traitement reste une fantaisie thérapeutique inutile, d'autant plus, et c'est à considérer en médecine vétérinaire, que le prix de l'anthiomaline est nettement en dessous de celui des dérivés stibiés pentavalents.

MÉDICATIONS ADJUVANTES. — LE STOVARSOL

Des indications fournies par les travaux précités, on peut préciser comme il suit le mode d'emploi des médications adjuvantes.

Parmi celles qui ont été préconisées dans le traitement de la leishmaniose, on doit surtout retenir l'abcès de fixation qui, s'il ne peut prétendre à un effet durable est de nature à accentuer la leucocytose, et, surtout, les médications antianémiques, puisque les modifications sanguines sont la règle à la période d'état de la maladie.

Au nombre de ces dernières, il faut faire une place à part au Stovarsol, dont les essais pratiqués par Soulié, ont illustré clairement la valeur. — « Il nous a été donné, nous, dit M. Sellier au cours d'une épidémie de leishmaniose qui sévissait sur les fox-terriers d'un grand chenil de la Côte d'Azur. Sur nos

indications, les 29 chiens parasités furent livrés à notre entière disposition en ce qui concernait le traitement. Ces chiens, âgés de 10 mois à 11 ans furent soumis, ds leur arrivée, à un traitement intensif par le Stovarsol. Les prescriptions furent les suivantes : en dehors des soins d'hygiène et d'une alimentation excellente, chaque chiot reçut un comprimé de Stovarsol de 0 ctg. 25 matin et soir, pendant 15 jours ; puis, par la suite, un seul comprimé par jour pendant 15 jours et le traitement fut poursuivi à la cadence de un comprimé tous les 2 ou 3 jours pendant les trois mois qui suivirent. Les résultats dépassèrent nos espérances. Toutes les formes, au cours de cette épidémie furent observées : forme cutanée, gastro-intestinale, oculaire. Au bout de huit jours, les animaux atteints de la forme cutanée commencent à s'améliorer, la dermite furfuracée disparaît, les pellicules tombent, le poil repousse et les animaux reprennent de l'état. La forme gastro-intestinale rétrocede très vite, dès le début de l'administration de cette drogue. Les chiens deviennent plus vigoureux, engraisser. Pour la forme oculaire les kératites s'améliorent, les taies disparaissent en partie, mais tenaces, ne cèdent que partiellement, laissant trace de l'affection. Il n'y a plus de conjonctivite suppurée mais l'œil reste marqué.

Au cours de ce traitement, deux chiens seulement succombèrent et cela dans les quatre premiers jours. Le reste de l'effectif est conservé et se maintient en excellent état, depuis 20 mois déjà. Les formes cutanées et gastro-intestinales n'ont pas réapparu.

Le diagnostic avait été assuré après examen de fur-

fure cutané, et l'examen du sang où les parasites s'étaient montrés particulièrement abondants.

En dehors du traitement au Stovarsol, rien n'a été mis en œuvre pour la guérison des sujets. » Ces observations sont extrêmement intéressantes parce qu'elles supprimeraient les injections de produits stibiés qui si elles donnent parfois une amélioration réelle et toute aussi efficace que le Stovarsol, n'en sont pas moins susceptibles de provoquer des troubles graves et quelquefois la mort. Ce qui démontrerait une innocuité absolue du Stovarsol dans cette affection.

Les températures observées chez certains sujets variaient entre 39°7 et 41°; au bout de 5 à 6 jours de Stovarsol elles étaient comprises entre 38°5 et 38°9.

« En dehors de cette épidémie, il nous a été donné de traiter une vingtaine de cas isolés, dit l'auteur, qui tous ont été guéris ou améliorés d'une façon telle que les sujets ont pu être conservés.

De même, un chien était traité depuis 4 ans par l'émétique poussé en intra-veineuse. Le sujet, chien berger d'Alsace, malgré des apparences de santé, présentant à des intervalles assez irréguliers des rechutes très graves, fut soumis par nos soins à un traitement prolongé de Stovarsol (1 gr. par jour pendant un mois, 0,50 gr. le second mois, et par la suite nous avons conseillé d'administrer irrégulièrement d'ailleurs, 0,25 gr.) Depuis, l'animal a recouvré apparemment tous les caractères normaux de la santé (n'étant pas sur place à ce moment-là, nous n'avons pu examiner le sang).

Il reste évidemment à déterminer les doses de Stovarsol à prescrire, suivant la taille du sujet. La dose

absorbée per os la plus efficace mais restant néanmoins dans les limites rationnelles de la thérapeutique est de 50 ctg à 1 gr. par jour, suivant la taille du chien et cela, par séries de traitement de 15 jours par mois.

A titre préventif seulement, pour les animaux sains ayant à séjourner dans une région réputée comme la Côte d'Azur, pour la leishmaniose, on conseille, trois fois par semaine, une dose quotidienne de 0,10 ctg à 0,80 ctg ou même 1 gr.

Donc, si le Stovarsol, malgré les résultats surprenants enregistrés par Soulié et par nous-même, dans deux cas (l'un où le Stovarsol était un adjuvant, l'autre où il lui fût permis d'agir seul) peut difficilement prétendre à une action curative comparable à celle de l'antimoine et surtout du « pentastib », on peut tout au moins lui accorder quelques crédits pour une action adjuvante et concevoir une association avec les stibiaux.

CHAPITRE IX

RECHERCHE DE L'ANTIMOINE EN TOXICOLOGIE

Les méthodes classiques se prêtent mal, ou même pas du tout à la détermination de très faibles quantités d'antimoine, surtout en présence de masses relativement bien plus fortes d'arsenic, ainsi que le cas peut se produire en toxicologie. Mais les procédés suivants permettent de déceler et de caractériser l'antimoine à la dose de 1/1.000^e de milligr., même encore moins pour certains d'entre eux; de plus le mélange des deux poisons dans des proportions variables, 500 fois plus d'arsenic par exemple, ne gêneront plus les investigations des chimistes. Donc il devient possible grâce à la science moderne, d'étudier l'élimination du premier de ces corps et au besoin, d'examiner la vraisemblance de sa présence dans l'organisme comme constituant normal. Tels sont ces procédés.

PROCÉDÉ A L'ÉTAIN

Lorsque dans une solution d'acide chlorhydrique au 1/4 d'un produit intoxiqué par l'antimoine, placé dans une capsule de platine, on plonge une lame

d'étain touchant en même temps le platine au moins par son extrémité immergée, et préalablement époin-tée, le couple formé fait presque instantanément, sous forme d'une tâche brune, déposer sur le platine de l'antimoine, lorsque la proportion de ce métalloïde n'est pas inférieure à 1 mg. par cm^3 de liqueur chlorhydrique. Pour des doses plus faibles, la rapidité d'apparition est fonction de la quantité de poison dissoute dans un volume donné et pour un temps déterminé. La limite de sensibilité du procédé est de 0,002 mg. d'antimoine par $1/20^{\text{e}}$ de cm^3 de solution acide, volume auquel il est toujours possible de ramener, par dissolution dans l'acide chlorhydrique au $1/4$, le résidu du traitement d'un anneau antimonial par l'acide azotique après évaporation à siccité. Il faut, pour ces faibles doses, maintenir pendant une demi-heure la durée de contact du platine avec l'étain immergé. En prolongeant cette durée pendant une heure, on peut reculer la limite à $1/1.000^{\text{e}}$ de mg. dans la prise d'essai. Lorsqu'on opère de même avec une solution chlorhydrique à $1/4$ d'acide arsenique, il ne se produit aucun dépôt, lorsque la quantité d'arsenic ne dépasse pas 5 mg. par cm^3 de solution et lorsque la durée d'immersion de l'étain n'excède pas une demi-heure. Au delà de cette dose, les solutions arséniques laissent un résidu brunâtre, quoique relativement faible et long à se créer. Les solutions renfermant à la fois les deux corps, se comportent comme les liqueurs antimoniales ou arsenicales isolées. Donc, par ce procédé, il est possible, à coup sûr, de déceler 0,002 mg. d'antimoine en présence de 125 fois plus d'arsenic.

Pour le dosage on procède par comparaison, en opérant, pendant un même temps, sur un même volume de solutions stibiées dans l'acide chlorhydrique au 1/4, renfermant par 1/10 de cm^3 : 2, 4, 8, 12, 16, 20 millièmes de milligr. de ce métalloïde. Le zinc, communément en usage pour déceler l'antimoine par dépôt sur platine est infiniment moins sensible que l'étain et ne convient pas en présence d'arsenic. Aussi, Denigès, l'a-t-il rejeté, dès ses premiers essais.

PROCÉDÉ AUX SELS DE CÆSIUM

Parmi les nombreux sels doubles de cæsium, certains, bien cristallisés se prêtent à un examen microchimique comme l'a signalé Behrens. Tels sont le chlorure et surtout l'iodure de cæsium et d'antimoine. Pour obtenir le maximum de sensibilité et de constance, nous avons (Denigès *dixit*) constaté que le produit à analyser devait être dissous dans l'acide chlorhydrique à 1/4 ou sulfurique à 1/10 (en volume) et que le réactif devait être préparé en dissolvant 1 gr. de iodure de potassium et 3 gr. de chlorure de cæsium dans 10 cc. d'eau. En déposant doucement sur une goutte de ce réactif, une goutte de produit antimonié en solution (renfermant au plus 1 mg. de métalloïde par cm^3) et examinant au microscope après 1 ou 2 minutes de diffusion lente, on observe des lamelles, hexagonales, jaunes ou grenats, suivant leur épaisseur, groupées en macles stellaires de iodure stibio-cæsique. En opérant avec des gouttes d'un volume n'excédant pas 1/100 de cc., on peut déceler 1/10.000

de mg. d'antimoine en solution sulfurique au 1/10. En présence de l'arsenic, on peut atteindre encore 1/1.000 de mg. d'antimoine mélangé à 500 fois plus de son congénère arsenical, l'important étant que la dose de ce dernier corps ne dépasse pas 5 mg. par 1/10 de cc. de solution, sous peine de voir apparaître des cristaux de iode.

En se basant sur ces faits, on peut caractériser le poison à chercher soit dans des taches sur platine, obtenues par le premier procédé, soit dans des anneaux mixtes, stibio-arsenicaux, en les dissolvant dans l'acide azotique, et évaporant à sec et reprenant par le volume d'acide dilué (chlorhydrique ou sulfurique) strictement compatible avec la proportion d'arsenic de la prise d'essai. Après addition du réactif iodeuo-cæsique on observe les cristaux ou bien l'enduit rouge d'iode soluble dont la teinte ne doit pas changer par addition d'anhydride sulfureux qui décolore les mélanges contenant de l'iode libre. Le degré d'intensité peut encore ici, par la méthode de comparaison, servir à déterminer la quantité d'antimoine.

PROCÉDÉ PAR L'ACIDE PHÉNYL-THIO-HYDANTOÏQUE (Méthode Lassieur)

L'acide phényl-thio-hydantoïque, donne avec le cobalt, le bismuth, le mercure, des précipités permettant le dosage de ces métaux. Voyons ce qui est à retenir de cette méthode appliquée à l'antimoine.

L'acide phényl-thio-hydantoïque $C^6H^5-CH-COOH$



est préparé en faisant bouillir au reflux pendant 6 heures un mélange de 95 gr. d'acide monochloracétique, avec 75 gr. de sulfocyanate d'ammonium, avec en outre : 83 gr. d'aniline et 450 cc. d'alcool. La liqueur chaude, filtrée, cristallise par refroidissement. On purifie par une nouvelle cristallisation dans l'alcool. On obtient ainsi 62 gr. d'acide pur.

Partons d'une solution d'émétique de titre stibié connu. La liqueur neutre renfermant l'antimoine, amenée au volume de 150 cc. est additionnée de 5 cc. d'acide acétique normal et de 0,5 gr. de réactif solide. On fait bouillir. Après 2 ou 3 minutes d'ébullition la liqueur, restée claire, se trouble et un précipité peu volumineux, blanc, se forme. On fait bouillir encore 2 à 3 minutes puis on refroidit complètement. La liqueur est filtrée à la trompe, sur un creuset de Gooch et le précipité est lavé dans un peu d'eau. On traite le contenu du creuset : (amiante et précipité) par 20 cc. d'alcool chaud. Tout le précipité se redissout. On y ajoute 1 cc. d'acide acétique cristallisable et quelques gouttes de solution de sulfure de sodium, de telle sorte que la liqueur dégage nettement l'odeur de l'hydrogène sulfuré. L'antimoine précipite sous forme de sulfure qu'on filtre et lave avec un peu d'alcool. Le filtre est traité par 80 cc. de solution de sulfure de sodium, employés en quatre fois et la solution de sulfosel est recueillie dans un gobelet. On lave le filtre avec 60 cm³ d'eau et ces eaux de lavage sont ajoutées au liquide précédent. On ajoute 5 gr. de cyanure de potassium, chauffe, électrolyse pour obtenir l'antimoine. On pèse le dépôt de ce corps. Partis d'un

poids d'antimoine égal à 0,0327 gr. nous retrouvons 0,033. C'est-à-dire que la précipitation est complète. (La filtration du précipité ayant lieu pourtant avec une extrême lenteur). En liqueur acide le précipité est facile à séparer par filtration, aussi une légère acidité est-elle utile mais un aussi léger excès est dangereux. De bonnes concentrations correspondent à l'acide acétique N/20 ou bien à l'acide chlorhydrique N/1.000. En pratique, il faut amener la solution à précipiter, à présenter une concentration en ions H correspondant à un pH de 4. Ce résultat est rarement obtenu en ajoutant à la liqueur, de l'acide de Bromophénol bleu et en versant de la soude jusqu'à virage du jaune au violet. En outre, il a été reconnu indispensable de refroidir complètement la liqueur précipitée, avant filtration. Un poids d'acide phényl-thio-hydantoïque de 0,5 gr. suffit pour entraîner la précipitation de 0,065 gr. d'antimoine.

Liquueur acétique	Antimoine	
	Théorie	Trouvé
1 cc. ac. acétique N	0,0327	0,0326
5 cc. —	»	0,033
10 cc. —	»	0,031
25 cc. —	»	0,030
50 cc. —	»	pas de précipité
Liquueur chlorhydrique		
HCl (N/1000)	»	0,0325
HCl (N/100)	»	pas de précipité

Il faut en outre ajouter qu'il est inutile de vouloir sécher à l'étuve à 100° le précipité obtenu avec l'acide

phényl-thio-hydantoïque pour ensuite faire un dosage. Il faut y renoncer et la dessiccation dans le vide sulfurique donne de bien meilleurs résultats. La composition du précipité est assez constante et de son poids il est possible de déduire la quantité de l'antimoine présente. Mais cette pesée reste moins précise que celle de l'antimoine électrolysé car le précipité entraîne du réactif qui a provoqué la précipitation et il est à craindre que ce ne soit pas toujours dans les mêmes conditions. La purification de ce précipité par solution dans l'alcool et cristallisation, ou par précipitation dans l'eau n'a pas fourni de bons résultats, la substance paraissant s'altérer. Après de nombreux lavages à l'eau bouillante, pour éliminer l'acide phényl-thio-hydantoïque entraîné, la combinaison antimonée a été trouvée contenir 19,4 % d'antimoine, teneur plus forte que celles indiquées précédemment, ce qui prouve bien qu'un entraînement a eu lieu. Quoiqu'il en soit, cette pesée peut tout de même être faite si l'on ne désire pas une approximation très grande dans les résultats.

Pour examiner l'influence de l'arsenic sur la précipitation étudiée, on a opéré en présence de 0,2 gr. d'arséniate de soude sans observer de perturbations dans le dosage effectué. La présence de l'étain est cependant plus gênante et jusqu'à maintenant, une séparation complète est restée impossible.

PROCÉDÉ ELECTROLYTIQUE

MÉTHODE DE Mme LASSIEUR.

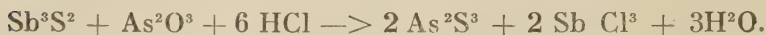
On ne peut que lui faire l'honneur de le citer, tant

il est peu commode et difficile à réaliser. Pourtant, il reste cette constatation en sa faveur, c'est qu'il est à ranger parmi les méthodes de dosage les plus précises.

PROCÉDÉS VOLUMÉTRIQUES

1° MÉTHODE SCHNEIDER.

Elle consiste à décomposer le sulfure d'antimoine par l'acide chlorhydrique concentré et à recueillir l'hydrogène sulfuré mis en liberté, dans un volume connu, d'une solution titrée d'acide arsénieux; du sulfure d'arsenic prend naissance. On titre alors la quantité d'acide arsénieux restant et l'on déduit de là la teneur en antimoine, en se basant sur l'équation de décomposition :



La seule difficulté réside dans la condensation complète l'hydrogène sulfureux dégagé.

2° MÉTHODE MOHR.

Applicable à l'acide antimonieux dissous sous forme d'émétique; on oxyde l'acide antimonieux par l'iode, en présence de bicarbonate de soude et du poids de iode entré en jeu on déduit celui de l'oxyde d'antimoine. L'équation de la réaction est :



Ce procédé, très rapide, a malheureusement l'inconvénient de présenter de l'incertitude. On se sert, comme indice, de l'empois d'amidon. Mais la formation du iodure bleu d'amidon, dans ce milieu alcalin

est très fugace et la fin du dosage est rendue, par là, difficile à saisir. Généralement, les nombres trouvés sont très forts.

3° MÉTHODE DE CAUSSE.

Celle-ci, servant en particulier, à doser le métalloïde dans les combinaisons stibio-phénoliques, ramène le procédé à une détermination iodique. Elle repose sur le fait que l'acide antimonieux, libre ou combiné, est mis en présence de l'ac. iodique, ce dernier est détruit; l'acide antimonieux passe intégralement en acide antimonique, tandis qu'une certaine quantité de iode, proportionnelle au poids d'acide transformé est mise en liberté.



D'après cette équation, 508 parties d'iode correspondent à 1.460 parties de Sb^2O^3 et 1 partie à 2,874 de Sb^2O^3 . On a 2,40 de métalloïde. En désignant par P le poids de iode trouvé, celui de l'oxyde d'antimoine sera obtenu par l'une des deux relations ci-après :

$$\text{P} \times 2,874 = \text{Sb}^2\text{O}^3 \qquad \text{P} \times 2,40 = \text{Sb}.$$

Les solutions nécessaires pour ce dosage sont :

1° Solution d'acide iodique. On l'obtient en dissolvant 50 gr. de cet acide dans 250 cc. d'eau distillée; on laisse reposer, on décante pour séparer l'iodate de baryum qui accompagne souvent l'acide iodique commercial.

2° Une solution déci-normale d'hyposulfite de sodium.

3° Une solution d'iodure de potassium au 1/5°.

4° De l'empois d'amidon récent.

Technique.

On fait usage de l'appareil de Mohr ou de l'appareil classique à dosages de iode.

Introduire dans le ballon 0,50 ou 0,60 d'oxyde d'antimoine. On y ajoute 20 cc. à 25 cc. de solution d'acide iodique, on adapte le tube à boules, et l'on verse dans le tube condenseur 10 cc. de solution iodurée. On porte lentement à ébullition, le liquide se colore en rose et l'iode est mis en liberté. On maintient à l'ébullition jusqu'à ce que le contenu du ballon soit incolore et que toutes les vapeurs de iode aient été condensées dans le tube. On détache ensuite ce dernier, on ajoute 100 cc. d'eau distillée, 2 à 3 cc. d'empois. La burette étant garnie d'hyposulfite, on laisse couler de ce réactif jusqu'à disparition de la couleur bleue. On note le volume. En le multipliant par le facteur 0,0127 on aura le P d'iode correspondant. Il suffit alors de substituer à P le nombre trouvé, dans l'une ou l'autre des deux réactions précédentes pour avoir celui de l'oxyde d'antimoine.

Une série de dosages, pratiqués sur l'oxyde pur ou sur l'émétique, a fourni les résultats suivants :

Poids de Sb^2O^3 oxydé	Poids de iode trouvé	Poids de Sb^2O^3 trouvé
6	2,032	6,05
2	0,680	2,02
1	0,342	0,985

Émétique employé	Poids de Sb^2O^3 trouvé	Calculé pour $\text{C}^4\text{H}^4\text{O}^6 \text{ SbOK, H}^2\text{O}$
1	41,8 %	42 %
2	41,9 %	»

Le procédé que nous venons de décrire, s'applique aussi bien à l'antimoine lui-même qu'à ses combinaisons, ou à son oxyde. Ces dérivés peuvent, en effet, être ramenés à l'état de sulfure par H^2S . Le sulfure, à son tour, traité par l'acide chlorhydrique et ultérieurement par le carbonate de sodium, après élimination de H^2S laisse de l'oxyde qui, débarrassé par lavages, des chlorures, sera traitable directement par l'acide iodique. Il est nécessaire d'éliminer tous les acides qui ont une action sur l'ac. iodique tels que les hydracides : (sulfureux et sulfhydrique). On y parvient facilement en passant par le sulfure, ramené ensuite à l'état d'oxyde. Enfin, il n'est pas indispensable que celui-ci soit dissous, mais pour assurer la régularité de l'oxydation, on peut le transformer en émétique. L'acide tartrique ou le bitartrate de potassium n'ont aucune action sur l'acide iodique.

SÉPARATION ANTIMOINE-ARSENIC

PROCÉDÉ DUERU.;

L'antimoine employé est difficilement obtenu pur; il est presque toujours souillé par d'autres éléments tels que fer, cuivre, plomb, mais surtout arsenic. La détermination de ce dernier, particulièrement importante, en vue de certaines applications, présente souvent de sérieuses difficultés. La méthode généralement employée consiste à dissoudre le métal dans une eau régale fortement chlorhydrique et à séparer les sulfures insolubles dans les sulfures alcalins. Les sulfures d'arsenic et d'antimoine sont à leur tour oxydés

et l'arsenic est précipité à l'état d'arséniate ammoniac-magnésien. Rivot, qui a décrit cette méthode avec quelques détails, isole préalablement le sulfure d'arsenic par un traitement à l'acide chlorhydrique modérément étendu. Il estime qu'il y a lieu de se contenter d'évaluer l'arsenic. Mais indépendamment des causes d'erreurs inhérentes à l'emploi de l'arséniate (solubilité, entraînement de sels), etc., cette méthode en comporte une autre qui peut être importante : à cause de la volatilité du chlorure d'arsenic, il est difficile d'éviter des pertes soit pendant l'attaque du métal, soit pendant l'attaque des sulfures. Il est facile de s'en convaincre en conduisant les vapeurs dans un appareil approprié. Aussi les portions d'arsenic trouvées par différentes expériences faites dans un même échantillon d'antimoine présentent-elles généralement des variations considérables et ces teneurs sont inférieures à la réalité.

Cette détermination peut se faire également, facilement, et d'une manière très précise en appliquant la méthode dite par distillation ou au chlorure ferrique, employé dans quelques usines pour doser l'arsenic dans le cuivre métallique

Mode opératoire.

La prise d'essai, 5 gr. environ, grossièrement pulvérisée, est introduite dans une cornue tubulée (ou un ballon à distillation fractionnée) avec 100 cc. de chlorure ferrique et 200 cc. d'acide chlorhydrique au titre ordinaire ($D = 1,17$). La cornue est reliée à un réfrigérant terminé par un tube plongeant dans un flacon

gradué au fond duquel on a mis environ 50 cc. d'eau. On distille; l'antimoine se dissout rapidement et chaque fois que 100 cc. ont passé à la distillation, on ajoute dans la cornue, par un tube à entonnoir porté par la tubulure, 100 cc. d'acide chlorhydrique. Lorsqu'on a ainsi recueilli 300 cc., tout l'arsenic se trouve généralement dans le liquide distillé. Il en est ainsi pour des teneurs en arsenic atteignant environ 10 %, chiffre bien supérieur à ce que l'on rencontre en pratique. Comme, d'autre part, le distillat renferme encore un peu d'antimoine, on le sépare par une deuxième distillation. Le récipient est lavé avec l'acide chlorhydrique que l'on ajoute au liquide recueilli. On a ainsi un volume total de 400 cc. et l'on distille jusqu'à ce que l'on ait recueilli 300 cc. Tout l'arsenic se trouve dans cette portion. On vérifiera qu'il en est ainsi et que tout l'arsenic est passé en essayant, par un courant d'hydrogène sulfureux, le liquide chlorhydrique étendu de son volume d'eau. S'il n'y a pas précipitation au bout de quelques minutes, on peut être assuré que tout l'arsenic est dans le récipient. Pour arrêter au début l'acide chlorhydrique, on met dans le récipient récepteur environ 100 cc. d'eau.

On peut abr ger notablement cette deuxième distillation en ajoutant, préalablement, à la solution chlorhydrique, 50 à 100 cc. d'acide sulfurique concentré. Il suffit alors de distiller 150 cc. Il est bon, dans ce cas, de faciliter la distillation en faisant passer, d'une manière continue, quelques bulles d'air dans le liquide en ébullition. La dissolution chlorhydrique ainsi obtenue est étendue d'eau et précipitée par l'acide sulfhydry-

que. Le précipité de sulfure d'arsenic est lavé de la manière ordinaire et pesé sur filtre ou sur capsule tarée.

SÉPARATION ANTIMOINE-PLOMB

PROCÉDÉ LASSIEUR

Elle s'effectue par l'électrolyse. L'antimoine, à l'état de trichlorure, est déposé d'une solution chlorhydrique, en présence d'hydroxylamine sous forme d'un dépôt noir, de mauvaise adhérence. Avec l'antimoine au maximum d'oxydation, au contraire, le dépôt est excellent.

L'antimoine est entièrement déposé pour un potentiel auxiliaire de 240 millivolts. Quant au dépôt du plomb, il ne commence, sur cathode de platine ou sur cathode recouverte d'antimoine que pour un potentiel auxiliaire de 350 millivolts. Il y a d'ailleurs, entre les potentiels de dépôt de l'antimoine et du plomb, la même différence qu'entre ceux du cuivre et du plomb et la séparation semble possible sans difficulté. En réalité, elle n'a lieu que pour de faibles concentrations en plomb : moins de 0,2 gr. par 100 cc. d'électrolyte. Au delà de cette concentration, on observe toujours un entraînement du plomb par l'antimoine. Dans ce cas, il faut, alors, redissoudre le dépôt et renouveler la séparation. En pratique, il convient d'opérer avec une concentration en plomb qui permette d'éviter l'entraînement.

RECHERCHES TOXICOLOGIQUES PAR L'IODE
PROCÉDÉ LASSAIGNE

Dans certaines recherches médico-légales sur l'empoisonnement par l'arsenic et ses composés, on a souvent à établir son opinion d'après des produits en quantité si minime qu'il n'est pas toujours aisé de les soumettre à l'action des réactifs employés dans de telles circonstances ou du moins les effets qui résultent sont plus ou moins équivoques dans un certain nombre de cas. Une réaction nette et bien tranchée, se manifestant sur les plus petites taches adhérentes aux récipients sur lesquels elles ont été déposées peut, souvent, nous être d'une grande utilité, lorsque surtout, il ne nous est pas possible d'opérer avec d'autres éléments de conviction, pour se prononcer sur leur véritable nature. Cette nouvelle réaction que son auteur soumet à l'examen des chimistes n'empêche pas ensuite de faire agir sur les produits qui en proviennent plusieurs autres réactifs usités qui servent, en quelque sorte de contrôle à ces investigations par l'iode. Le procédé consiste à exposer les taches d'arsenic ou d'antimoine à l'action de la petite quantité de vapeurs que forme l'iode à la température de $+ 15^{\circ}$. Les premières taches se colorent en jaune brun pâle qui virent au jaune citron à l'air en moins de quelques minutes. Cette coloration disparaîtra ensuite par une exposition à l'air ou bien à une douce chaleur. Les secondes, ou taches antimoniales, placées dans les mêmes conditions, se colorent en jaune carmélite foncé et passent à l'orange au contact de l'air et persistent ensuite. Pour obtenir cette réaction qui se développe à

la température ordinaire en moins de 15 minutes, il faut renverser la capsule où se trouvent les taches à expertiser sur une soucoupe au milieu de laquelle on a placé une petite quantité de iode en cristaux lamelleux. De petites capsules en porcelaine de 0 m. 025 de diamètre sur 0 m. 020 de profondeur, sont très commodes pour réaliser cette réaction sur de petites taches peu larges et de très faible épaisseur.

Ainsi que nous l'avons fait remarquer plus haut, les taches jaunes, produites par l'ioduration de l'arsenic, disparaissent peu à peu à l'air humide. Lorsque cette disparition est arrivée à terme, si l'on verse, dans la capsule où elles existaient, une solution concentrée d'acide sulfhydrique, on développe à l'endroit même où les taches primitives s'étaient formées, d'autres taches d'un jaune citron pâle, résultant de la transformation en sulfure jaune d'arsenic de la portion d'acide arsénieux, produite par l'oxydation due à l'air humide, sur l'iodure d'arsenic.

Ces nouvelles taches, de la même grandeur que les premières, mais d'une autre nature, disparaissent instantanément en répandant sur elles une solution faible d'ammoniaque qui les dissout. Les taches antimoniales iodurées ne disparaissent pas à l'air. Mises en contact avec le solutum d'acide sulfhydrique pour les transformer en sulfure d'antimoine d'une couleur orangée, elles résistent assez longtemps à l'action de l'ammoniaque faible. Ceci ajoute un nouveau caractère servant à les distinguer des taches arsenicales.

« Quoique les résultats que nous venons de rapporter soient bien nets et caractéristiques, nous avons

fait, dit l'auteur, d'autres épreuves en opérant directement sur les taches arsenicales et antimoniales avec des liquides renfermant soit de l'iode libre, en solution, soit, en partie, combiné. D'après le mode d'action de ces corps, il nous a été permis encore d'établir une distinction tellement tranchée, nette, que nous annonçons ici ces résultats avec confiance. »

Le solutum alcoolique d'iode agit immédiatement sur les taches arsenicales qu'il dissout *sur-le-champ* et fournit par son évaporation à l'air libre une tache jaune citron plus ou moins étendue.

Les taches antimoniales restent intactes quand on les touche avec le solutum, mais par suite de l'évaporation spontanée à l'air, la tache noire antimoniale est remplacée par une tache rouge orangée de iodure d'antimoine. Cette tache de iodure persiste à une douce chaleur (35° environ) et n'éprouve de la part de l'air qu'une faible altération dans sa teinte, même au bout de plusieurs jours.

Le solutum d'acide iodhydrique ioduré agit comme le solutum alcoolique d'iode, mais d'une manière plus énergique, sur les taches d'arsenic et d'antimoine; aussi, son action est-elle à préférer à celle du premier liquide dans la constatation de la nature des taches.

Le solutum d'iodure ioduré de potassium opère *immédiatement* la dissolution des taches arsenicales, tandis qu'il *n'agit pas sur-le-champ* sur les taches antimoniales.

Tous ces effets énoncés ici, viennent démontrer le nouvel emploi de l'iode comme réactif et ajouter un caractère de plus à ceux qu'on possédait déjà sur les taches arsenicales et antimoniales.

Le moyen décrit ici, pourra être mis en pratique dans maintes circonstances, car son application est si simple, qu'elle sera faite toujours avec succès par les experts toxicologistes qui auront à opérer sur des tâches minimales.

CONCLUSIONS

J'ai ainsi énuméré les principales parmi les médications stibiées, assez nombreuses venues au cours de ces dernières années ou de plus loin encore, ayant fait l'objet de la recherche scientifique et aussi de l'espoir de ceux qui les ont mises en pratique. Toutes n'ont point complètement rempli leurs promesses, bien peu les ont tenues. Ayant eu plusieurs fois, au cours de l'histoire médicale, des heures de succès, suivies de près par la chute dans l'oubli, puis à nouveau, après une éclipse plus ou moins prolongée, l'antimoine est réapparu en plein rayonnement thérapeutique. Combien de dérivés stibiés survivront ? Combien seront ensevelis dans ce linceul de pourpre, où, dit-on, reposent les dieux morts ? Il est bien impossible de le savoir. Aux praticiens, dans le merveilleux champ d'étude que constitue la pratique quotidienne de déterminer la valeur des armes nouvelles qui nous sont ainsi forgées chaque jour. En effet, déjà apparaît depuis quelques années, une belle floraison des organes stibiés qui a, d'une manière appréciable enrichi la thérapeutique de notre époque et dont la sève n'est sans doute pas encore près de s'épuiser. Par l'addition d'observations attentives et loyales, surtout, seront réalisés des recoupements

et ainsi s'effectuera la séparation de l'ivraie du bon grain.

I. — Dans leurs actions pharmacologiques les composés de l'antimoine se trouvent si étroitement rapprochés de ceux de l'arsenic, que presque partout, où une comparaison est possible, on ne peut que relever essentiellement, des différences quantitatives.

II. — Les composés stibiés sont en général moins toxiques que les correspondants arsénicaux car l'antimoine y est mieux dissimulé. Mais cet avantage est compensé par une moindre activité médicamenteuse. La nombreuse famille de l'antimoine semble devoir survivre à la critique expérimentale, à condition de figurer seulement dans l'état-civil de la chimie organique complexe, la chimie minérale ne nous ayant rien apporté d'utilisable pratiquement. Le développement de la chimie organique a permis la préparation de ces complexes où le métal, dissimulé n'agit plus avec violence sur les tissus mais aussi a perdu beaucoup de son activité curative.

III. — Qu'il soit absorbé, par une voie quelconque ou simplement appliqué, en onguent sur la peau, l'antimoine est éliminé par les urines dès les premières 24 heures qui suivent l'absorption. Cette élimination nette au début, diminue assez rapidement jusqu'à devenir nulle vers la fin du 5^e jour environ. Parfois, après administration prolongée, de quelques jours, on note une intermittence à intervalles très

variables, de la présence du poison dans l'urine des sujets intoxiqués. Un point est définitivement acquis : c'est qu'il n'y a aucun rapport entre la dose éliminée et la quantité d'urine sécrétée.

IV. — L'action toxique de l'antimoine ainsi que sa localisation, ne commencent à se montrer qu'à une dose élevée, relativement à ce que l'on sait pour l'arsenic. La localisation de l'antimoine est bien différente de celle de l'arsenic.

Dans les mélanges des deux toxiques, le poison qui nous occupe, loin de diminuer le pouvoir toxique de l'arsenic semble au contraire le soutenir et même l'accroître.

La tolérance, pour le moins dans les formes où l'antimoine est trivalent, n'est pas possible — c'est-à-dire que la préparation par des doses plus petites ne rend pas les animaux capables de résister à une dose active. Bien au contraire, les expériences faites portent à croire qu'une préparation à l'antimoine augmente la susceptibilité des sujets qui y sont soumis, à l'égard de ce même poison. Ce qui s'explique si l'on songe que l'antimoine jouit, dans le corps des animaux d'un large pouvoir d'accumulation.

Dans les empoisonnements réalisés chez des souris on constate que le nombre des globules rouges s'affaiblit fortement. La poïkylocytose remarquée corrélativement nous amène assez près de l'opinion que ce poison porte atteinte aux organes hémopoïétiques.

V. — Les degrés de solubilité et l'élévation de la dose toxique des divers sels stibiés appartenant à la chimie minérale suivent des voies parallèles.

VI. — Plus spécialement réservé à la lutte contre les trypanosomiasés et les spirilloses, l'antimoine est représenté dans cette action curative par des médicaments complexes et de naissance assez récente.

Dans presque tous les cas, il est fait mention d'un ensemble de symptômes signes divers de stibio-intolérance, à des degrés variables, apparaissant de 1 à 4 heures après l'injection intra-musculaire et 1/2 heure à 1 heure après injection intra-veineuse d'anthiomaline. La terminaison, rarement la mort, survient au bout de 3 ou 4 jours d'une intoxication stibiale. Il s'agirait d'ailleurs beaucoup plus d'un choc provoqué par la libération brutale dans le sang des endotoxines parasitaires, après destruction massive de ces dernières par le médicament.

Le point d'injection du médicament n'est presque jamais le siège de lésions locales, douloureuses, et le tissu musculaire s'accommode très bien de l'anthiomaline. Par son action sur les trypanosomes, la facilité de son emploi, l'anthiomaline reste digne de la confiance qu'on lui accorde aujourd'hui.

VII. — En établissant un parallèle entre les résultats obtenus avec le pentastib et ceux que les autres dérivés complexes ont pu nous fournir, nous relèverons les avantages suivants :

1° Suppression presque totale des accidents locaux, assez rares, avec l'anthiomaline.

2° Possibilité d'utiliser des doses beaucoup plus fortes d'antimoine avec réduction du degré des accidents généraux (aucun cas mortel n'a été signalé).

3° Amélioration locale et surtout générale, plus rapidement obtenue.

4° Réduction du nombre des injections.

5° La guérison véritable est obtenue et non pas seulement un « blanchiment » des sujets malades.

VIII. — Le pentastib doit être réservé au traitement des malades anciens, chez lesquels il faut agir vite et fort, alors que souvent, dans ces cas, la susceptibilité de l'appareil rénal dangereusement fatigué en juge autrement vis-à-vis de l'anthiomaline, moins bien tolérée. Inversement, l'anthiomaline est à choisir pour traiter les animaux jeunes, vigoureux, pour lesquels la témérité thérapeutique reste une fantaisie inutile, d'autant plus que la maladie est combattue plus près de son éclosion.

IX. — Si le stovarsol, malgré quelques résultats encourageants, peut difficilement prétendre à une action curative comparable à celle de l'antimoine, on peut tout au moins lui accorder quelques crédits pour une action adjuvante et concevoir une association, par son emploi alterné avec celui des stibiaux.

X. — Ne provoquant pas de troubles graves ou durables des grandes fonctions physiologiques des animaux sur lesquels il a été expérimenté, malgré de fortes doses administrées en une seule fois ou par fractions, le stibiothiopropansulfonate de sodium

présente une toxicité restreinte, exerce dans l'infection expérimentale du lapin et de la souris, par divers trypanosomes, une action thérapeutique efficace qui place ce corps parmi les composés actifs de l'antimoine. Ces remarques et les résultats engageants obtenus permettent de penser que l'essai et la mise au point de la substance méritent d'une part d'être poursuivis et, d'autre part, de dépasser la limite du laboratoire.

XI. — A l'égard du mécanisme d'action de l'antimoine, règne aussi peu de clarté que pour celui des arsenicaux, pourtant bien mieux approfondi dans ce sens.

Vu :

Vu : Le Directeur

de l'Ecole Vétérinaire de Lyon,

L. JUNG.

Vu :

Le Professeur

de l'Ecole Vétérinaire,

TAPERNOUX.

Le Doyen,

JEAN LEPINE.

Le Président de la Thèse,

Robert MOREL.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 9 Février 1940

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

Ouvrages français

- SOULIÉ. — Emploi de l'antimonio-thiomalate de lithium dans le traitement de la leishmaniose du chien (*Cahiers de Médecine Vétér.*, 1935, vol. V, p. 143).
- PÉRARD. — Au sujet d'un cas de leishmaniose canine généralisée (*Revue de Pathol. comparée*, 1936, n° 472, p. 110).
- AUGIER et FAURE-BRAC. — Recherches sur l'action thérapeutique de l'antimonio-thiomalate de lithium dans la leishmaniose canine (*Revue de Pathol. comparée*, 1935, n° 465, p. 796).
- FAURE-BRAC. — Quelques considérations sur le traitement de la leishmaniose canine par l'antimoine (*Rev. de Path. comp.*, 1936, n° 472, p. 105).
- GIRAUD et CABASSU. — Traitement de la leishmaniose canine par les nouveaux composés stibiés (*Rev. de Pathol. comp.*, 1936, n° 472, p. 124).
- DUBOIS et VIGOUROUX. — Quatre premiers cas autochtones de leishmaniose canine dans le Gard (*Bulletin Académie Vétér.*, 1937, t. X, p. 135).
- DELACROIX. — *J. Pharm. Chimique*, t. 6, p. 533, 1897 ; *Bulletin Soc. Chimie*, t. 21, p. 1052, 1899 ; t. 25, p. 288, 1901.
- SENDERENS. — *Bulletin Soc. Chimie*, t. 21, p. 57, 1899.
- FIGUIER. — *Journal Pharm. Chim.*, t. 25, p. 92, 1839.
- DUYK. — *Bull. Soc. Pharm. Belgique*, t. 37, p. 109, 1893.

- KRIEGER (Etienne). — *Thèse Doctorat*, Paris, 1898. Une grande querelle médicale.
- MASOIN. — De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme (*Archives Internat. de Pharmacodyn. et Thérapie* t. 11, p. 465, 1903).
- LANDE. — Rhumatisme articulaire aigu, angine, éruptions cutanées développées sous l'influence du tartre stibié (*Journ. de Méd. Bordeaux*, 1869 ; *Zeit. nach. Virchow-Hirsch-Jahresber*, 1869, I, 330).
- POUCHET. — Localisation et dissémination de l'antimoine dans l'organisme (*C. R. Hebdom. des Séances de l'Académie des Sciences*, t. 133, p. 526, 1901).
- PONCY, CAILLOL et LIVON. — Empoisonnement chronique par l'antimoine (*C. R. Hebdom. des Séances de l'Acad. des Sciences*, t. 95, p. 695, 1882).
- MILLON et LAVERAN. — Note sur l'adsorption de l'émétique d'antimoine dans les urines (*C. R. Hebd. de l'Acad. des Sciences*, t. 21, p. 637, 1845).
- ORFILA. — Empoisonnement par le tartrate de potasse antimonié (*Mémoires de l'Académie de Méd.*, t. 8, p. 509, 1840).
- LAVERAN. — *C. R. Hebd. de l'Acad. des Sc.*, t. 149, p. 546, 1909 ; t. 151, p. 580, 1911).
- LUMIÈRE. — *Bull. Soc. Pharm.*, t. 41, p. 129, 1934 ; voir : t. 1, p. 932.
- LAUNOY. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, t. 17, p. 1022, 1935 ; voir : t. 1, p. 1036.
- FABRE. — Monographie (*Journ. Pharm. et Chimie*, t. 20, p. 382, 1919).
- BOVET. — *Revue de Pharmacol. de Tiffeneau ; Paris Médical*, p. 60, 16 juillet 1932).
- TIFFENEAU. — *Revue de Pharm. ; Paris Médical*, p. 62, 16 juillet 1932.
- *Bull. Soc. Pharm.*, t. 28, p. 65, 1921.
- TIFFENEAU et GANAGÉ. — *Bull. Soc. Pharm.*, t. 28, p. 7, 1921.

- PASCAL. — Traité de chimie minérale, 1934, p. 309, t. VI ;
t. IV.
- SALMON. — L'émétique d'antimoine et le cancer expérimental (*C. R. des Séances de la Soc. de Biol.*, t. 86, p. 200, 1922).
- MICHIELS. — Diverses agonies dues au tartre stibié (*Arch. Internat. de Pharmacodyn. et de Thérapie*, t. 25, p. 217, 1921).
- LEBEAU et COURTOIS. — Traité de pharmacie chimique (t. II).
- LÉGER. — Le sang dans la trypanosomiase expérimentale (*Ann. de l'Institut Pasteur*, t. 23, p. 70, 1909).
- BUSQUET. — Influence directe de l'émétique sur le calibre des vaisseaux pulmonaires (*C. R. Séances de la Soc. de Biol.*, t. 61, p. 647, 1906).
- FAURE-BRAC. — *Bull. Académie Vétér.*, t. XII, n° 1, 1939.
- LAUNOY-NICOLLE. — *C. R. Soc. Biol.*, 13 mars 1931.
- LUMIÈRE et PERRIN. — *Bull. Soc. Thérap.*, t. 34, p. 218.
- DUBOIS. — *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, mars 1931, p. 3 ; juin 1931, p. 131.
- LÉPINE (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, n° 19, t. 107, 1931, p. 594 ;
Paris Médical, 16 juin 1928, n° 24 ; juin 1929, n° 39.
- LUMIÈRE et PERRIN. — Nouveaux dérivés du thiopropionatsulfonate de Na (*Bull. Soc. Thérap.*, 1929).
- Docteur BROCHET (Vétérinaire). — *Recueil général Méd. Vétér.*, 15 juin 1931.

Ouvrages en langues étrangères

- LEHMANN et GÖBEL. — Ueber das vorkommen löslicher Antimonverbindungen ins Kleidungsstoffen (*Arch. für Hyg.*, t. 43, p. 116, 1902).
- CLEMM (F.). — Ein Beitrag zur Lehre von den Antimonvergiftungen (*Diss.*, Berlin, 1904).

- ZANGER. — Vergiftung (*Handbuch der inn. Med.*, t. 6, 1919).
- SCHON. — *Zeit. anorg. Chem.*, t. 133, p. 404, 1924.
- NOBILING. — Versuche über die Wirkungen des Brechweinstein in Kleiner dose bei längeren Fortgebrauche (*Zeitsch. für Biol.*, t. 440, 1868).
- FRIEDBERGER (E.). — Ueber den Einfluss von désinfectionsmitteln auf invisible virusarten (*Zeitsch. exp. Thérapie*, t. 27, p. 459, 1918).
- NEUHAUS. — Versuche über Gewöhnung an Arsen, Antimon Quicksilber, Kupfer bei Infusorien (*Arch. Internat. de Pharmacodyn. et Thérapie*, t. 20, p. 393, 1910).
- NEUSCHLOSZ. — Untersuchungen über die Gewöhnung an Gifte (*Pflügers Arch. f. d. ges. physiol.*, t. 178, p. 69, 1920).
- NEVEN (O.). — Ueber die Wirkungsweise der Arzneimittel bei Trypanosomiasis (*Diss.*, Berne, 1909).
- SOLOWEITSCHYK. — Ueber die Wirkungen der Antimonverbindungen auf den tierischen Organismus (*Arch. f. exp. pathol. und Pharmacol.*, t. 12, p. 438, 1880).
- FRÖHNER. — Lehrbuch der toxicologie für tierärzte (4 aufl., Stuttgart, 1919).
- GRIMM. — Experimentelle Untersuchungen über den Brechakt (*I. pflügers arch. f. des ges. physiol.*, t. 4, p. 205, 1871).
- MAYERHOFER. — Physiolog. pathologisch-anatomische und pathologisch-chemische Wirkungen der Antimonialpräparate auf den gesunden menschlichen und tierischen Organismus (*Hellers. Arch.*, 1846, 321).
- SCHÜRMANN. — Ueber neue Prinzipien und neue Präparate für die Thérapie der Trypanosomen infektionen (*Deutsche méd. Wochenschr.*, t. 39, p. 825, 1913).

- KOLLE, HARTOCH, RÖTHERMUNDT. — Chemotherapeutische Experimentalstudien bei TrypanosomenInfektionen (*Exp. Thérapie*, t. 19, p. 66, 1913).
- SCHMIDT. — D. R. P. 254.421. 409.331, D. R. P. 268.451 (*Lieb. An.*, t. 421, p. 159 et 174, 1920).
- HEYDEN. — D. R. P. 396.697, 397.151, 397.275. D. R. P. 510.437, 510.738 (*Am. Path.*, 1903, 602).
- UHLENHUT et HÜGEL. — *Deutsche med. Woche.*, t. 39, p. 2455, 1913 ; *Pharm. Zeit.*, t. 74, p. 367, 1929 ; *Apot. Zeit.*, t. 44, p. 484, 1929.
- WOBBE. — *Arch. d. Pharm.*, t. 263, p. 384, 1925.
- SCHRUMPF et ZABEL. — Klinische und experimentelle untersuchungen über die Antimon Vergiftung der Schriftsetzer (*Arch. f. exp. pathol. et pharmacol.*, t. 63, p. 242-1910).
- HORST. — Einfluss anorganischer und organischer antimon-verbindungen auf Térypanosomen in Tierkörper (*Nach Malys. Jahresber. f. Tierchemie*, t. 49, p. 566, 1919).
- JAMIESON. — Ueber den Wert des Antimons bei verschiedenen entzündlichen Hautaffectionen (*Dermatol. Monatschrift*, t. 13, p. 514, 1891).
- CLOETTA. — Untersuchungen über das Verhalten der Antimon präparate im Körper und die Angewöhnung an dieselben (*Arch. f. exp. pathol. und pharmacol.*, t. 64, p. 352, 1911).
- CIECHANOWSKI. — Die Verteilung von Antimon in verschiedenen organen bei experimenteller Vergiftung mit Brechweinstein (*Zit. nach Malys. Jahresber. f. Tierchemie*, t. 29, p. 134, 1900).
- BRUNNER (O.). — Ueber die Beziehungen der Chemischen Konstitution zur pharmacologischen Wirkung bei Antimonpräparaten (*Arch. f. pathol. u. exp. pharmacol.*, t. 68, p. 186, 1912).

- BAUM. — Geht tartrus stibiatus in die Milch über ? (*Monatschr. f. prakt. Tierheilkunde ; Zit nach Hyg. Rundschau*, 1892, S. S. 1052).
- LEVADITI et VON KNAFFL et LENZ. — Mécanismes d'action de l'antimoine dans les trypanosomiasés (*Zeits. chroniq. f. Immunitätsforsch. et exper. Thérapie*, t. 2, p. 545, 1909).
- SCHMIDT. — Antimon in der neuen Médizin (*Beih. z. arch. f. Schiffs und Tropenhyg.*, t. 26, n° 1, 1922).
- HARNACK. — Wirkung der « Emetica » auf die Quergestreiften Muskeln (*Arch. f. exp. pathol. u. Pharmacol.*, t. 3, p. 441, 1875).
- Wirkung des Apomorphins am Säugetier u. am Frosch (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, t. 2, p. 254, 1874).
- SCHOEN. — Die Steigerung der Strophanthinempfindlichkeit des Herzens und besonders der Skelettmuskulatur durch muskellähmende Gifte (*Arch. f. exp. pathol. u. Pharmakol.*, t. 96, p. 158, 1923).
- THUMAS. — Ueber das Brechzentrum und die Wirkung einiger pharmakologischer Mittel auf dasselbe (*Arch. f. pathol. u. Anat. u. Physiol.*, t. 123, p. 44, 1891).
- VALENTI. — Das Verhalten der Cardia, speziell in bezug auf den Mechanismus des Erbrechen (*Arch. of exp. Pathol. u. Pharmakol.*, t. 63, p. 119, 1910).
- HERMANN. — Lehrbuch der experimentellen Toxicologie (Berlin, 1874).
- GIANNUZZI. — Ueber die Wirkung des Tartrus stibiatus (*Zentralbl. f. d. med. Wissensch.*, t. 3, p. 129, 1865).
- PÜCKERT. — West und Wirkung des Tartrus stibiatus auf die motorische Tätigkeit des Pansens (*Diss.*, Giessen, 1912).
- ACKERMANN. — Wirkung des Brechweinstein auf das Herz (*Nach Virchows. Arch. f. pathol. u. anat. u. Physiol.*, t. 25, p. 531, 1862).

GRUMACH. — Die Beinflüssung der Gefässwirkung des Strophanthins durch Antimon, Kalium, Calcium (*Arch. f. Pathol. u. exp. Pharmacol.*, t. 98, p. 123, 1923).

RADZIEJEWSKY. — Zur Wirkung des Antimons (*Arch. f. anat. u. Physiol.*, 1871, p. 472).

GRAVE (J. S.). — *Journal of the American Medical Assoc.* (1^{er} août 1925).

TABLE DES MATIERES

<i>Avant-propos</i>	9
<i>Introduction</i>	11
<i>Chapitre premier.</i> — Historique	15
<i>Chapitre II.</i> — Préparations. Classification	25
<i>Chapitre III.</i> — L'antimoniothiopropanol sulfonate de sodium	47
<i>Chapitre IV.</i> — Le tartre stibié. Etude pharmacolo- gique.	75
<i>Chapitre V.</i> — Action du tartre stibié sur les ani- maux supérieurs	87
<i>Chapitre VI.</i> — Le cycle de l'antimoine	105
<i>Chapitre VII.</i> — De diverses actions de l'antimoine	129
<i>Chapitre VIII.</i> — La Leishmaniose et sa thérapeuti- que par l'antimoine	139
<i>Chapitre IX.</i> — Recherche de l'antimoine en toxico- logie	161
<i>Conclusions</i>	179
<i>Bibliographie</i>	185



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

•• •• •• IMPRIMEURS-ÉDITEURS •• •• ••

•• 42, QUAI GAILLETON, 42 ••

•• •• •• •• LYON •• •• ••



